

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

N.

THÈSE

179

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CATINAT Marie - Pierre - Jean

Né le 3 Janvier 1910 à Draguignan (Var)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

**Contribution à l'étude anatomo-clinique
et biologique
des myélomes multiples des os**

Travail de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu
(Professeur M. Paul CARNOT)

Président : M. P. CARNOT

*Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine*

Chez Victor DEGRANGE
91, rue de Seine
PARIS (6°)

1938

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)
PAR

CATINAT Marie - Pierre - Jean
Né le 3 Janvier 1910 à Draguignan (Var)
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Contribution à l'étude anatomo-clinique
et biologique
des myélomes multiples des os

Travail de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu
(Professeur M. Paul CARNOT)

Président : M. P. CARNOT
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine

Chez Victor DEGRANGE
91, rue de Seine
PARIS (6°)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOËPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Et.)	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL ..	Obstétrique.

MM

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEZ	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.

MM.

HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	}	BASSET	}
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ..	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT .			
SÉZARY			
	Clinique médicale.		Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE	}	Clinique obstétricale.
METZGER		

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MES GRANDS-PARENTS

In memoriam.

A MA GRAND' MERE

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON AMI LE DOCTEUR S. HERTZ

A TOUS MES AMIS

A MES COLLÈGUES D'INTERNAT

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CARNOT

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE LEREBoullet

Professeur de Clinique de la Première Enfance à la Faculté

Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés

Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL HARVIER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

1929 MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT.

— MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DELBET.

— MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. GARNIER.

EXTERNAT

1930 MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNÉO.

1931 MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT.

EXTERNAT EN PREMIER

1932 MONSIEUR LE DOCTEUR P.-A. CARRIÉ.

— MONSIEUR LE DOCTEUR P.-P. LÉVY.

INTERNAT

1934 MONSIEUR LE PROFESSEUR O. CROUZON.

1935 MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CARNOT.

1936 MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER.

— MONSIEUR LE DOCTEUR G. MILIAN.

— MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. MOUQUIN.

1937 MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoullet.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS

MARCEL LELONG, JEAN SÉNEQUE.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

J. CAROLI, R. CACHERA, R. DE BRUN DU BOIS NOIR

Médecins des Hôpitaux

A MES CONFÉRENCIERS

INTRODUCTION

Au cours de notre année d'Internat à la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu nous avons observé deux cas de myélômes multiples des os. C'est sous la direction de notre Maître le Professeur Paul CARNOT que nous avons entrepris l'étude complète de cette affection à la connaissance de laquelle deux de ses communications ont beaucoup apporté. Nous profitons de l'occasion que nous fournit cette thèse pour exprimer à celui qui a été notre maître et notre guide depuis le début de nos études, toute notre gratitude, tout notre respectueux attachement.

Notre Maître et ami le docteur Jacques CAROLI nous a sans cesse guidé et conseillé dans ce travail; le Docteur René CACHERA nous a également fourni d'utiles suggestions. L'un et l'autre ont beaucoup étudié cette affection et nous ont fait profiter de leur science. Qu'ils en soient également remerciés.

Nous ne saurions oublier le Docteur KAYSER qui pratiqua dans un des cas rapportés ici de nombreux examens biologiques dont nous avons largement fait état.

CHAPITRE PREMIER

DEFINITION - HISTORIQUE - ETIOLOGIE

Définition

On décrit sous le nom de *myélomes osseux multiples* ou de *Maladie de Kahler* une affection nettement définie :

Au point de vue anatomique :

- Par la prolifération anormale des éléments hématopoiétique de la moelle osseuse.
- Par la multiplicité et la dissémination de ses foyers qui semblent éclore simultanément dans les diverses régions du squelette.
- Par leur localisation quasi-exclusive au tissu osseux.

Au point de vue clinique, si le syndrome décrit par KAHLER n'est pas absolument caractéristique, il n'en confère pas moins à la maladie une certaine individualité au milieu des autres affections diffuses du squelette, d'autant plus que les travaux modernes ont bien mis en évidence l'importance :

- de certaines lésions radiologiques disséminées,
- de certains procédés d'étude histologique « *in vivo* » parmi lesquels la ponction sternale tend à prendre une place prépondérante,
- de certaines modifications biologiques : protéinurie de Bence Jones et hyperprotidémie.

Historique

En dépit de la rareté universellement admise des myélômes multiples des os, de très nombreux travaux leur ont été consacrés, de multiples observations en ont été publiées tant en France qu'à l'étranger. Il ne saurait être question pour nous de tout citer ici : aux divers chapitres de notre travail et à la bibliographie on trouvera l'indication de ceux d'entre eux que nous avons pu étudier avec grand profit.

Notre étude historique vise seulement les étapes successives parcourues jusqu'à aujourd'hui dans la connaissance de cette affection.

I. — L'ÉTUDE ANATOMIQUE EST DE LOIN LA PREMIÈRE EN DATE

Pendant longtemps tout n'est qu'obscurité dans le domaine des affections osseuses, inflammation chronique et tumeurs y sont confondues. Il faut arriver à GERDY pour trouver dans ses dénominations de cancéropériostie, cancéromoellie, carnocancérossie une première ébauche de classification.

Plus tard sont distinguées les tumeurs primitives et secondaires du squelette. VIRCHOW sépare les sarcômes à cellules géantes, les sarcômes fuso-cellulaires et globo-cellulaires ; c'est de ce dernier groupe que seront plus tard extraits les myélomes multiples.

Il semble que Mac INTYRE, sous le nom de « mollitiesossium » ait donné la première description anatomique de l'affection, que RUSTITZKY, 20 ans plus tard, dénomme myélomes-multiples, et dont LE DENTU publie le premier cas français.

Puis se développe l'étude histologique de ces tumeurs (source de multiples classifications) avec, en France : la thèse de DUBOST, les travaux de VIGNARD et GALLAVARDIN, de DEVIC et BÉRIEL.

Et, à l'étranger : les publications de HOFMANN, Mac CALLUM, WRIGHT (qui décrit le 1^{er} cas de plasmocytome), CHRISTIAN, HIRSCHFELD qui classe les myélomes en formes lymphocytaire, plasmocytaire, myélocytaire. Depuis la guerre, l'étude histologique de ces tumeurs n'a fait que progresser et leur cadre s'est précisé. Parmi les nombreux travaux d'ensemble, ceux à qui il a été fait le plus d'emprunts (cités dans le cours du travail) sont les mémoires de P. MASSON et WOLF (sur les plasmocytomes).

de J.-F. MARTIN, en collaboration avec COLRAT, DECHAUME et LEVRET, puis avec GUICHARD.

de Ch. OBERLING qui a établi dans ses études de 1928 sur les réticulosarcomes, la place nosologique exacte des myélomes parmi les tumeurs primitives de la moelle osseuse.

Les articles de traités récents d'hématologie contiennent des études approfondies de la maladie : traités de NÆGELI, de FERRATA, article d'ensemble d'AUBERTIN.

II. — L'ÉTUDE CLINIQUE DE L'AFFECTION commence en 1889 avec ERST KÄHLER qui en précise et les symptômes et les modalités évolutives.

C'est plus tard que des réserves sont faites sur la valeur diagnostique de ce syndrome, dont les éléments sont reconnus non pathognomoniques, inconstants dans beaucoup des multiples observations tant françaises qu'étrangères publiées sur le sujet.

La radiologie apporte cependant des données nouvelles, mais aussi parfois de nouvelles sources d'erreurs de diagnostic.

III. — L'ÉTUDE DES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES EN RAPPORT AVEC LA MALADIE

Commence avec la description d'un symptôme urinaire particulier par l'auteur anglais BENICE JONES qui lui donne le nom d'albumosurie. KÄHLER en montre plus tard les relations avec la maladie qu'il a décrite.

Ultérieurement ce symptôme se montre inconstant et différent au point de vue chimique, des albumosuries dans le cadre desquelles il ne saurait rentrer.

Enfin, *dans ces toutes dernières années*, les multiples publications consacrées aux myélômes multiples ont prouvé :

- l'importance des troubles de l'équilibre protidique du sérum (très étudiés par Magnus LÉVY) et sur lesquels, pour la première fois en France une publication de P. CARNOT, H. BÉNARD, J. CAROLI et KAYSER, a attiré l'attention.
- l'intérêt de la ponction sternale pour le diagnostic et la détermination de la variété histologique en cause (CARNOT et CACHERAT, HENING, REICH, ROHR, MARKOFF.

Étiologie .

Tout des circonstances déterminantes du myélôme-multiple des os est encore ignoré. Nous nous bornerons à signaler ici quelques points particuliers.

Sa fréquence ne semble pas trop grande (0,93 % des tumeurs malignes selon GESCHICKTER) ; même parmi les tumeurs du squelette il semble constituer la variété la plus rare.

On l'observe essentiellement *chez des sujets d'âge moyen ou avancé* : 40 à 75 ans ; c'est dans ces limites d'âge que se trouvent nos malades. La survenue de la maladie chez des sujets jeunes est un fait exceptionnel signalé par quelques observations (1 malade de NOBÉCOURT avait 12 ans ; un de COLLEY, 16 ans). Le *sex masculin* semble atteint avec une assez nette prédilection (70 % des cas, selon GESCHICKTER).

Dans aucune de nos observations, le rôle du traumatisme n'a pu être invoqué, ce qui est la règle. Quelques exceptions ont été cependant signalées à ce sujet (dans un cas de J.-F. MARTIN et COLRAT, une tumeur plasmocytaire apparût au voisinage d'une fracture ancienne de côte par balle), COLLEY attribue d'ailleurs au traumatisme une certaine importance et, selon lui, 7 de ses observations sont particulièrement nettes à ce sujet.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE

Quel que soit le mode de début (il est variable suivant les cas et nous y reviendrons), le tableau clinique de la maladie constituée est à peu près toujours semblable à lui-même dans les diverses observations publiées.

Aussi en préciserons-nous d'abord les caractères typiques, bien connus, en présence desquels le diagnostic a été souvent suspecté, parfois posé.

Trois éléments cliniques essentiels sont alors intriqués en des proportions variables. Ce sont :

- les douleurs,
- les fractures spontanées,
- les modifications du squelette.

I. — *Les douleurs* sont décrites avec grands détails dans l'immense majorité des observations que nous avons étudiées. Leur absence complète (cas de HERSCHER et THÉVENARD) semble exceptionnelle.

Certes, *leur siège* est des plus variables et évoque longtemps les affections locales les plus diverses, selon qu'il s'agit :

- de céphalée banale ou d'hémicrânie,
- de sternalgie (c'est alors le caractère précordial qui attire l'attention),
- de points de côté fixes ou de douleurs thoraciques moins nettement précisées,

— au niveau de la région lombaire, des membres supérieurs ou inférieurs, les douleurs, volontiers plus imprécises encore et mal localisées, sont habituellement et longtemps considérées comme rhumatismales, névralgiques, etc...

Cependant, peu à peu, un certain nombre de caractères assez particuliers tendent à s'affirmer, l'attention étant attirée, moins par le type même des douleurs (sensation de gêne lancinante, profonde et sourde) que par :

- leur prédominance souvent nocturne,
- leur *persistance* pendant des semaines, des mois malgré les analgésiques,
- leur *absolue fixité* de siège, de caractères,
- l'*existence* fréquente de plusieurs foyers douloureux, disséminés sur le squelette,

Longtemps l'examen local n'a rien révélé de particulier en dehors.

- de douleurs provoquées, vives, persistantes et fixes en un point donné,
- de zones d'hyperesthésie osseuse parfois très étendues.

A la longue, les douleurs tendent à s'atténuer avec le développement des tumeurs et la destruction osseuse. Elles réapparaissent habituellement plus tard sous un type un peu différent. Il s'agit alors de douleurs irradiées, dues à des compressions nerveuses. Intolérables, elles nécessitent souvent la morphine.

II. — *Les fractures spontanées* s'observent dans la moitié des cas selon COLEY, chiffre qui semble au-dessous de la réalité si on considère la fréquence des fractures passées inaperçues et découvertes radiologiquement.

Parfois révélatrices de la maladie, elles sont le plus souvent précédées pendant quelques semaines, un mois ou deux, de douleurs locales, fait qui, selon quelques auteurs, aurait une certaine valeur diagnostique.

D'autres fois c'est très tardivement qu'elles apparaissent, noyées alors parmi les autres manifestations de la maladie, elles

constituent surtout des découvertes de radio ou même d'autopsie.

Leur multiplicité habituelle, leur apparition spontanée ou à l'occasion d'un traumatisme insignifiant, doivent être mises en valeur. Quant à leur siège, il est des plus variables, celles des os longs des membres ou d'une région vertébrale quelconque sont les plus fréquemment observées.

III. — *Les modifications du squelette* constituent le troisième élément majeur du tableau clinique.

a) *Les tumeurs osseuses* sont d'apparition généralement tardives. Dans la forme typique que nous décrivons elles peuvent faire défaut à une palpation attentive, ou n'être que minimes.

Bien que leur nombre soit variable (la radio en décèle habituellement de nombreuses passées inaperçues), elles sont dans la règle multiples et c'est là un de leurs caractères fondamentaux. Dans de nombreuses observations, leur apparition successive en des points différents a été soigneusement notée, parfois même leur éclosion semble encore plus rapide et c'est presque à chaque examen que dans quelques cas on a pu en constater de nouvelles.

Leur localisation est également des plus variables avec, cependant, deux régions de nette prédominance : le thorax, le crâne.

— au niveau du thorax — elles semblent avoir une affinité spéciale pour les régions costovertébrales et, surtout, costochondrales — on les perçoit alors sous forme de nodules en saillie, de manchon péricostal ; rarement elles sont pédiculées et semblent sortir d'un espace intercostal. Tous les auteurs, depuis longtemps décrivent le « rosaire parasternal » souvent observé.

— un peu moins fréquentes peut-être au niveau du crâne, elles peuvent réaliser des tuméfactions de nombre, de degré et d'importance variables pouvant aller de simples irrégularités osseuses jusqu'aux tumeurs importantes indépendantes des téguments, enchâssées dans la table externe, régulières, indolentes, de consistance habituellement ferme, ou des *lacunes*

percées « comme à l'emporte-pièces » aux bords mous et dépressibles. Les orbites, les maxillaires sont parfois envahis.

— C'est plus rarement qu'elles seront perçues au niveau des os plats des ceintures osseuses et des épiphyses des os longs.

b) Quant aux *grandes déformations du squelette*, assez souvent visibles dès l'abord à un stade très tardif de l'affection, elles relèvent du processus intense de raréfaction osseuse.

L'aspect tassé, recroquevillé de certains de ces malades dont le menton tend à venir au contact de la poitrine, est bien particulier.

Plus fréquentes sans doute sont des déformations moins généralisées :

- rachidiennes (par tassement et inflexion des corps vertébraux, il se produit une cyphose, et parfois une cyphoscoliose très accentuée),
- ou surtout thoraciques — aspect anormal tant au repos que lors de la respiration du gril costal déformé par des tuméfactions, rompu en certains endroits par des fractures ; le sternum est parfois partiellement enfoncé,
- déformation « en vague » (GESCHICKTER et COPELAND).

Telle est la triade clinique de base en rapport direct avec le syndrome osseux ; de nombreux autres symptômes viennent habituellement s'y ajouter dans les cas évolués.

L'atteinte de l'état général est quasi constante.

Ces malades ont un teint terreux, blafard. En proie à une asthénie marquée, ils *maigrissent* considérablement, rapidement et en arrivent ainsi bientôt à un état de cachexie profonde.

— La *fièvre* est fréquente, quoique non constante, son allure est des plus variables : fébricule, haute fièvre intermittente, fièvre irrégulière échappant à toute systématisation, elle prendrait, selon BONNEFOY, assez fréquemment un type ondulant avec des poussées thermiques entre 38 et 39 évoluant en quelques jours, coupées de phases d'apyrexie.

— L'*anémie* est souvent décelée par la décoloration des téguments et des muqueuses. Elle sera affirmée par l'examen hématologique sur lequel nous reviendrons.

Divers signes de compression viennent encore parfois aggraver ce tableau, en précipiter l'évolution. Ils sont certes en rapport avec le volume des tumeurs osseuses mais s'observent surtout dans certaines localisations (crâne, rachis). Ce sont surtout des symptômes d'ordre neurologique : douleurs diverses, paralysies craniennes, radiculaires ou centrales, troubles sensoriels.

L'examen viscéral complet est en général négatif.

a) En effet on ne décèle dans la règle *aucune modification* des organes lymphohématopoïétiques : rate, foie, ganglions.

SABRAZÉS cependant signale la possibilité d'une splénomégalie légère en rapport selon lui avec les destructions cellulaires qui s'opèrent dans la moelle. Dans sa thèse, DUVERNOIS rapporte un cas ancien de DEVÉ dans lequel une splénomégalie importante avec réaction myéloïde accentuée fut observée.

D'autre part, la constatation d'adénopathies a été faite quelquefois. Dans un cas de SABRAZÉS des ganglions hypertrophiés furent perçus dans la région cervicale et rétrocedèrent par la radiothérapie. Quelques observations mentionnent des constatations analogues.

b) La *fonction rénale* est parfois altérée chez de tels malades.

Divers symptômes peuvent être ainsi constatés qui trahissent une néphrite associée au myélôme : urée légèrement augmentée, élévation de l'azote résiduel dans quelques observations étrangères, constante d'Ambard au-dessus des chiffres normaux, surtout albuminurie véritable associée à la protéinurie.

c) La donnée la plus importante fournie par l'examen de ces sujets est plutôt d'ordre négatif. En effet, *l'absence cliniquement constatée d'un néoplasme primitif* (prostate, seins, estomac, corps thyroïde non altérés) est un argument de valeur orientant plutôt vers le myélome en présence d'un syndrome diffus de douleurs, de fractures spontanées, de déformations osseuses.

C'est à ce tableau clinique classique que répondent les deux malades observés par nous dans le service de notre Maître le

Professeur CARNOT, comme on pourra s'en assurer par la lecture des observations placées à la fin de ce travail.

— La maladie se révéla chaque fois par des *douleurs diffuses* : dorso-lombaires et thoraciques dans notre première observation ; sternales, puis occipitales et dorsales dans la seconde.

— Chez notre première malade qui présentait une *déformation cyphoscoliotique du rachis* accentuée, aucune tumeur osseuse ne fut perceptible.

— Notre second malade fit successivement deux fractures spontanées (clavicule, 1^{re} cervicale).

Chaque fois une altération profonde de l'état général avec amaigrissement considérable et anémie fut notée ; comme nous le verrons ultérieurement, la fonction rénale, dans un de nos cas, était nettement perturbée.

CHAPITRE III

LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le tableau clinique de la maladie de Kahler est, nous venons de le voir, bien peu caractéristique sauf, peut-être, dans certaines formes très complètes, très évoluées. La clinique seule ne saurait donc permettre le plus souvent que de circonscrire un problème dont d'autres examens seuls apporteront la solution. Aussi envisagerons-nous maintenant et successivement :

- les résultats de la radiologie,
- les résultats du laboratoire,
- ceux de certains procédés spéciaux d'exploration,
 - la biopsie,
 - et surtout la ponction sternale.

A. - La Radiologie

L'étude radiographique doit porter sur le *squelette en entier*.

Les diverses pièces osseuses doivent être examinées sous divers angles ; dans certaines régions des graphies en position spéciale devront être prises (position de Stenvers et Hirtz par exemple pour voir les rochers souvent altérés).

Nové JOSSERAND et TAVERNIER, parmi de nombreux autres auteurs ont bien précisé les caractères des images observées dans la maladie de Kahler. Plus récemment Mathey CORNAT leur a consacré quelques études documentées.



FIGURE 1. — *Radiographie du crâne.*
(Obs. CARNOT, CACHERA, Mlle M. TISSIER).



FIGURE 2.

Hémithorax et Humérus gauches.

(Obs. CARNOT, CACHERA, Mlle M. TISSIER).

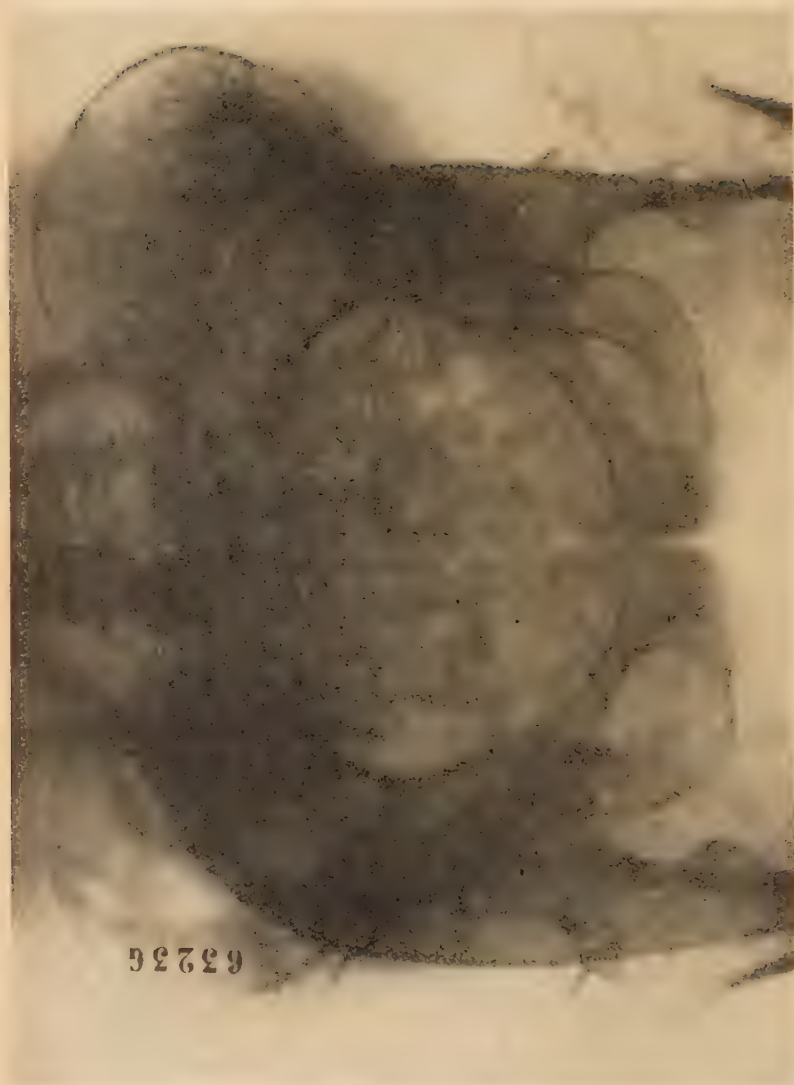


FIGURE 3.

Radiographie du bassin

(Obs. CADNOT, CACHERA, MILLE, M. TESSIER)

I. — Un certain nombre de CARACTÈRES GÉNÉRAUX DE CES TUMEURS doivent dès l'accord être mis en évidence et serviront puissamment à leur identification.

— c'est tout d'abord *leur multiplicité* au sein des espaces médullaires. Ce sont ensuite :

- la *netteté* de l'image claire réalisée,
- son petit volume,
- ses bords habituellement bien précis, arrondis,
- la destruction osseuse intense réalisée tant « *in situ* » qu'au voisinage et même à distance. Et enfin deux caractères négatifs de première importance :
 - l'absence de toute condensation périphérique,
 - l'absence de toute réaction périostée.

II. — SUIVANT LEUR LOCALISATION des aspects un peu spéciaux peuvent être réalisés.

a) *Au niveau du crâne* dans une de nos observations, de nombreuses perforations des frontaux, pariétaux, occipitaux, s'observent, comme faites « à l'emporte-pièce ». Elles laissent parfois fuser à l'extérieur des prolongements dans les tissus mous, opaques et relativement bien circonscrits, comme bordés par une coque osseuse délabrée.

Le crâne est souvent volumineux, ses sutures sont parfois distendues. Les graphies sous des incidences spéciales (STENVERS) ont pu montrer le rocher hyperostosé, déformé, enfoncé, un rétrécissement du trou auditif (Observations SABRAZÉS, JEANNENEY, Mathey CORNAT).

b) *Au niveau du thorax* si les altérations sternales, fréquentes sont habituellement difficiles à voir, il est habituel de constater, comme dans notre observation I, des lacunes multiples disséminées sur les côtes avec parfois aspect boursoufflé nettement visibles sur notre graphie n° 2.

Chez un autre de nos malades (Observation II) les altérations thoraciques se résument à une atteinte, un peu anormale, des clavicules réalisant, par confluence des lacunes, une image non caractéristique : aérolaire, irrégulière avec aspect boursoufflé de l'os.

c) *Le Rachis* est généralement atteint de façon importante, parfois prédominante. Des lacunes identiques, des images tumorales paravertébrales sont signalées dans de nombreux cas.

La graphie rachidienne dans notre observation I, montre, ce qui est très fréquent :

— une décalcification intense et globale des vertèbres qui se montrent anormalement transparentes, réduites souvent au dessin linéaire de leurs contours.

— un effondrement de plusieurs dorsales,

— une profonde érosion qui, vue de profil, entame profondément la paroi antérieure du corps vertébral.

Dans notre observation II, outre deux encoches latérales sur D₄ et L₂, un trait de fracture unilatérale gauche intéresse la base de l'apophyse odontoïde.

d) *Le bassin* est dans un de nos cas (voir graphie n° 3) profondément altéré. Les ailes iliaques notamment sont réduites à l'aspect d'une véritable dentelle par d'innombrables cavités confluentes. Sur la branche gauche du pubis on observe une fracture incomplète.

e) *Au niveau des os des membres* (humérus et fémurs dans l'un de nos cas, humérus seuls dans l'autre) des lacunes multiples, « en chapelet », séparées par des espaces sains, s'observent, non toutes typiques. Un léger débordement sur la corticale osseuse a été signalé par certains, mais sans réaction périostée. Des images de décalcification diffuse de la partie moyenne des os longs ont été fréquemment trouvés.

Dans aucun de nos cas les graphies ne montraient les images épiphysaires un peu spéciales bien observées et décrites dans un cas par Mathey CORNAT qui les ramène à deux types.

— épiphyse souflée et trabéculée à l'extrême, *sans caractères de malignité*, comme si elle était occupée par une tumeur à cellules géantes.

ou

— tumeur épiphysaire volumineuse mal circonscrite par une coque osseuse mince présentant de nombreuses ruptures *d'aspect nettement malin*.

On voit là aussi parfois des masses tumorales assez opaques, bien circonscrites qui fusent dans les tissus mous et plus souvent des fractures spontanées que le contexte radiographique montre s'être produites en tissu pathologique.

L'absence habituelle de toute lésion au-dessous du coude et du genou s'observe aussi dans nos cas.

III. — APRÈS LA RADIOTHÉRAPIE

Un certain nombre d'observations signalent l'amélioration des lésions radiographiques. Il ne semble pas cependant s'agir toujours là, comme nous aurons l'occasion d'en discuter plus loin, de formes typiques de maladie de Kahler.

Quoi qu'il en soit on a pu noter dans ces cas : une ébauche de consolidation des fractures spontanées, une tendance à la réparation osseuse, la diminution ou même, ce qui est rare, la disparition par places des lacunes myélomateuses.

Nous n'avons rien observé de tel et nos constatations corroborent celles de la majorité des auteurs.

— Dans notre première observation, des graphies en série, pratiquées de mois en mois ont montré une aggravation constante quoique lente des lésions. Il semble toutefois que l'éclosion de nouvelles lacunes en ait été retardée.

— Dans notre second cas, contrastant avec la grande amélioration fonctionnelle obtenue par le traitement, les images radiologiques ne se sont pas modifiées.

B. - Les Résultats du Laboratoire

Dans ce chapitre nous étudierons successivement les renseignements fournis par :

- l'hématologie,
- l'examen des urines (protéinurie de Bence Jones),
- l'étude des modifications chimiques du sang : troubles de la protidémie).

I. — L'HÉMATOLOGIE.

Comme l'écrivait SABRAZÉS, « l'absence habituelle de modifications du sang traduit l'inertie des organes hématopoïétiques. »

Dans l'immense majorité des cas la formule sanguine reste en effet muette.

— *L'anémie* est cependant habituelle, mais modérée dans la plupart des cas, sans modifications morphologiques des hématies; l'hémoglobine subit une réduction importante non toujours parallèle à celle des globules rouges.

Parfois cependant on observe une anémie grave, progressive, voire même de type pernicieux avec réaction médullaire (myélocytes et hématies nucléées) généralement modérée comme dans les observations de STERNBERG, DEVE, rapportée par DUVERNOIS, NOBÉCOURT, etc... Il semble que les grandes érythroblastoses (22 % dans un cas de L. BERGER) soient plus rares que dans les anémies des cancers secondaires multiples du squelette (AUBERTIN). Citons cependant l'observation de M. et Mme MACH où l'anémie était semblable à celle des métastases cancéreuses des os.

— *La formule blanche* se maintient le plus souvent à un taux normal ou un peu plus élevé que la normale (10 à 12.000 leucocytes en moyenne) ; la répartition des divers éléments blancs n'est généralement pas modifiée.

Tout à fait rares sont les cas dans lesquels une réaction leucémique du sang se fait jour à la fin de la maladie (cas de ROSEN-BLATT, de MELVILLE-DUNLOP, rapportés par NOBÉCOURT, cas de KRUMBHAAR où fut observée une subleucémie terminale à myéloblastes et érythroblastes).

Dans quelques observations enfin de myélome plasmocytaire est signalée la présence de plasmocytes dans le sang : tels sont les cas de GLUZINSKI (interprété par NAEGELI comme une véritable leucémie à plasmazellen) d'ASCHOFF et le cas plus récent de R.-S. MACH où une plasmocytémie de 10 pour 100 leucocytes fut notée.

Nos observations ne nous ont pas montré de modifications dignes d'intérêt de la formule sanguine : dans un cas elle est absolument normale ; dans un autre, à une anémie modérée longtemps, puis accentuée, dans les dernières semaines, s'est ajoutée en permanence une leucopénie curieuse. Aucune cellule anormale n'a été constatée lors de l'établissement de la formule leucocytaire.

Des troubles de la coagulation ont été signalés par Magnus LÉVY, coagulation accélérée qu'il rapporte à l'hyperfibrinémie, irrétractibilité du caillot attribuée à l'hyperviscosité du sérum souvent constatée. De même, le temps de saignement serait plutôt raccourci.

Aucune de ces modifications, systématiquement recherchées, n'a été décelée dans nos observations. De même la vitesse de sédimentation, signalée comme accélérée, s'est trouvée normale dans notre observation II.

II. — L'EXAMEN DES URINES ET LA PROTEINURIE DE BENGE JONES.

Décrite en 1847, l'albumosurie de Benge Jones a été depuis très étudiée, très discutée quant à sa nature, quant à sa valeur sémiologique qui reste cependant très grande en présence d'un syndrome osseux diffus.

Sa fréquence au cours des myélomes multiples a été diversement appréciée par les auteurs, les chiffres moyens de fréquence indiquée étant de l'ordre de 75 % (Magnus LÉVY) à 80 % (MICHELI).

Un premier point semble nettement acquis : il s'agit, non pas d'une albumosurie, mais d'une protéinurie en raison de coagulabilité par la chaleur (les albumoses ne l'étant jamais).

La réaction essentielle qui la met en évidence est la suivante :

L'urine filtrée est chauffée : entre 45° et 70° elle se prend en une masse poisseuse qui se redissout peu à peu lorsqu'on

augmente la température. Vers 90°, l'urine redevient limpide. Par refroidissement, le coagulum se reforme. Cette précipitation est totale et irréversible dans certaines conditions optimales de salinité (Na Cl à 20 %) et d'acidité ionique Ph: 4,5).

D'autres réactions connexes aident aussi à l'identification et à la séparation d'avec les autres protéinuries.

— La coagulation par la chaleur suivie de redissolution s'observe aussi avec les urines additionnées d'une quantité croissante d'acide acétique au 1/10 (jusqu'à 15 gouttes pour 10 cc.), *il ne s'agit donc pas d'une protéine acétosoluble*.

— Avec les acides minéraux forts on obtient un précipité à froid, soluble à chaud (ce caractère étant commun avec les albumoses).

— En ajoutant à l'urine un volume égal d'alcool absolu, on obtient, en mettant au bain-marie à 60° pendant 5 minutes, un coagulum abondant. La liqueur filtrée ne précipite plus par addition d'alcool à 95° en quantité croissante.

— En milieu à réaction neutre, cette protéine n'est pas précipitée par le chlorure de sodium ou par le phosphate de magnésie ajoutés à saturation. Le précipité par le chlorure de sodium à demi saturation se produit cependant en ajoutant de l'acide acétique. Soluble à chaud le précipité se reforme en refroidissant.

D'autres réactions ont encore été signalées dans certaines observations :

— telle la réaction de Bradshaw qui se pratique de la façon suivante : l'urine additionnée de plusieurs fois son volume d'eau est déposée à la surface d'acide chlorhydrique concentré, un anneau se produit à l'interface.

— telle la précipitation par le sulfate d'ammoniaque à 40 et 60 % (de concentration).

Ajoutons que SABADINI, MONTPELLIER et CHECHAN ont examiné au microscope le précipité obtenu par la chaleur et qu'ils l'ont trouvé formé de vésicules sphériques quand elles étaient isolées ou polygones par pression réciproque, peu réfringentes très transparentes. Cet aspect ne rappelle en rien le coagulum amorphe des albumines ordinaires.

Le dosage de la protéine de Bence Jones peut se faire selon la méthode indiquée par DECHAUME : l'urine est chauffée au bain-marie, le précipité atteint son maximum à 65° et est alors jeté sur un filtre.

— D'autres auteurs chauffent à ébullition puis laissent refroidir pour reprécipiter la protéine qu'on isole par filtration (cause d'erreur : les protéines de Bence Jones subissent par la chaleur une dénaturation et ne se reprécipitent pas totalement lors du refroidissement).

Les chiffres trouvés sont variables. Alors que dans notre observation I la protéinurie de B. J. manquait, dans notre observation II on nota le passage d'un chiffre de 7 gr. 5 par jour à un chiffre de 2 gr. quelques mois plus tard qui s'est maintenu jusqu'à présent.

Des taux beaucoup plus élevés ont été signalés : 25 à 40 gr. par jour (cas de TANNHAUSER et KROMS, 2 cas de Magnus LÉVY). Ce dernier auteur insiste sur le fait qu'au cours de la maladie, l'excrétion de protéinurie augmente, tout en restant cependant stationnaire pendant de longues périodes ; elle diminuerait cependant au stade de grande cachexie terminale (ceci s'observe nettement chez notre second malade où le dernier dosage donnait 1 gr. 40) mais ne disparaît complètement que dans des cas exceptionnels.

A côté de la protéinurie de Bence Jones d'autres *protéines vraies non solubles à l'ébullition* peuvent être rencontrées dans les urines, l'excrétion d'une quantité assez importante de globulines a été signalée dans certains cas.

Parfois la protéinurie vraie et la protéinurie de type Bence Jones sont associées (la première risquant alors de masquer complètement la seconde : ce qui fut le cas longtemps dans notre 2^e observation) dans quelques cas exceptionnels on a signalé leur alternance.

Parfois l'étude du culot de centrifugation des urines montre la présence de nombreux cylindres en rapport avec une altération rénale ; dans une de nos observations quelques cylindres hyalins furent constatés.

III. — LES MODIFICATIONS DE LA PROTIDÉMIE ET AUTRES MODIFICATIONS CHIMIQUES DU SANG

L'hyperprotidémie n'est signalée dans aucun des traités qui abordent la question de la maladie de Kahler (NAEGELI, SAL-BRAZÉS, FERRATA) ni dans aucune des observations publiées en France avant celle de P. CARNOT, H. BÉNARD, J. CAROLI et KAYSER. Elle est cependant signalée à l'étranger dès 1928 par PERLZWWEIG, DELERUE et GESCHICKTER, de nombreuses publications impossibles à toutes citer lui ont été depuis consacrées parmi lesquelles les études fondamentales de Magnus LÉVY auxquelles de multiples emprunts ont été faits ici.

L'hyperprotidémie est le signe humoral essentiel de la maladie de Kahler. Elle tire toute sa valeur :

— de son intensité considérable et si dans notre deuxième observation le taux maximum a été de 114 gr. par litre, on trouve dans la littérature les chiffres de 130 gr. (BINNINGER) 150 gr. (un cas de BENHOLD), 167 gr. enfin dans un cas récent de VIGNATI.

— de son association fréquente avec la protéinurie de Bence Jones et l'Amylose.

Il s'agit là par ailleurs d'un fait rarement signalé en pathologie et qui, dans la maladie de Kahler, contraste étrangement avec la cachexie habituelle.

Cependant cette hyperprotidémie est inconstante (50 % environ des cas selon Magnus LÉVY). Elle semble s'observer surtout lorsque la protéinurie de Bence Jones est peu intense ou même absente dans les urines, d'où la distinction qui a été faite de deux types essentiels au point des troubles du métabolisme des protides.

— *la forme protéinurique* : c'est ainsi qu'une protéinurie de 25 à 40 gr. par jour s'accompagnait dans deux cas de Magnus LÉVY d'une diminution de la protidémie.

— *et la forme hyperprotidémique.*

Notre deuxième observation ne semble pouvoir rentrer dans aucun de ces deux types si tranchés et constituer plutôt une for-

me de passage. Inconstante, l'hyperprotidémie est aussi habituellement un signe tardif, observe seulement dans les dernières semaines de la vie du malade (Notre cas constitue cependant une exception à ce sujet). Elle n'aurait enfin été constatée jusqu'ici que dans les formes plasmocytaires de la maladie de Kahler.

Etude qualitative de l'hyperprotidémie :

Elle révèle un déséquilibre à peu près constant entre les diverses fractions protidiques.

— dans presque tous les cas le *taux de la sérine* est, en valeur absolue, inférieur à la normale (entre 37 et 42 gr. dans notre observation).

— le rapport sérine-globuline est donc inversé du fait de :

— l'*hyperglobulinémie* qui est le fait essentiel, rencontré dans toutes les observations où il a été étudié. Cette hyperglobulinémie est d'ailleurs souvent précoce et précède l'accroissement total des protides du sérum. Il en était ainsi dans notre cas et dans bien d'autres (HUBLARD, BENNHOLD, Magnus LÉVY et JOHANSEN).

Quels sont les constituants chimiques de la fraction globulinique augmentée ? A ce sujet, il y a désaccord entre les auteurs et les diverses observations :

— selon Magnus LÉVY et de nombreux auteurs, il s'agit presque toujours d'hyperéuglobulinémie (le taux normal étant de 10 à 15 ‰).

— dans le cas de VIGNATI la pseudo globuline représentait la presque totalité des globulines du sérum. Il en était de même dans notre observation II où le docteur KAYSER étudia la fraction globulinique :

au moyen de solutions de $\text{SO}^4 \text{Na}^2$ de concentration variable qui lui donnèrent les chiffres suivants :

— 43,6 de pseudo globuline ($\text{SO}^4 \text{Na}^2$ à 17,4 %).

— 3,6 d'euglobuline ($\text{SO}^4 \text{Na}^2$ à 13,5 %).

Quant à la *protéine de Bence Jones* elle n'a jamais été mise en évidence dans le sang par Magnus LÉVY qui examina à ce sujet 12 cas et qui en conclut que son taux est inférieur à 1 ‰. (Rappelons que selon certains auteurs et notamment Erick WOLF il y aurait une albumosémie physiologique inférieure à 0,8 ‰).

— le *fibrinogène* non dosé dans nos cas, a été trouvé augmenté par Magnus LÉVY toutes les fois où cette recherche fut effectuée.

A côté de cette hyperprotidémie, désordre essentiel, d'autres modifications humorales ont été signalées.

— dans notre observation, les *lipides totaux* du sérum atteignaient le taux de 2 gr. 75 et cette *hypolipidémie* contrastait avec un taux de cholestérol normal.

— la *calcémie* a été trouvée très augmentée dans nombre de cas (notamment ceux de BONNEFOY, de JORES). Dans nos deux cas ces chiffres ont été normaux : 103 milligrammes et 101 milligrammes ‰.

— Plus intéressante est l'étude du bilan calcique qui fut positif légèrement chez notre première malade.

— L'*azotémie*, le *taux de l'azote résiduel* (Observations allemandes) ont été trouvés augmentés dans nombre d'observations où existaient des troubles accentués de la fonction rénale.

Restent à étudier certaines *propriétés un peu particulières signalées aux sérums myélomateux* et que, pour notre part, nous n'avons pas constatées.

Telles sont :

— l'*autoagglutination des hématies* qui, dans un cas, amena REINMANN à suspecter l'hyperprotidémie, puis le myélome.

— la *floculation du sérum à 55°*, lors de l'inactivation pour examens sérologiques (fait qui fut considéré comme nettement évocateur dans l'observation de VIGNATI et RAUCHENBERG).

— la *formogel réaction* positive (comme dans le Kalaazar).

— C'est à titre tout à fait exceptionnel qu'ont encore été signalées :

- la précipitation à froid du sérum (WINTROBE et BULL),
- un précipité laiteux au-dessus de la couche des hématies (KARLIS)

INTERPRÉTATION DU SYNDROME BIOLOGIQUE DES MYÉLOMES MULTIPLES

Elle reste encore, pour une assez grande part, dans le domaine des hypothèses ; de nombreux faits intéressants ont été cependant mis récemment en évidence.

Les études de Magnus LÉVY doivent être encore là placées au premier plan.

Nous envisagerons successivement :

- l'interprétation des diverses propriétés du sérum,
- l'interprétation de la protéinurie de Bence Jones,
- les relations qui peuvent unir l'hyperprotidémie et la protéinurie.

I. — *Les diverses propriétés du sérum*

Elles reposent essentiellement, selon Magnus LÉVY, sur l'augmentation de l'euglobulinémie et accessoirement de la fibrinémie. C'est ainsi qu'un sérum additionné d'euglobuline se comporte comme un sérum myélomateux et présente notamment le phénomène décrit plus haut de la floculation à 56°, lors de l'inactivation fait qui ne se produit pas lors de l'adjonction au même sérum de protéine de Bence Jones ;

L'hyperglobulinémie et l'hyperinose expliqueraient aussi les diverses propriétés déjà citées : autoagglutinabilité des hématies, augmentation de la vitesse de sédimentation, accélération de la coagulation, hyperviscosité du sérum, formogel réaction positive. Ces diverses modifications pouvant cependant faire défaut, malgré une hyperglobulinémie élevée (comme dans certaines observations et notamment la nôtre) il est vrai que dans notre cas il n'y avait pas d'hyperhyperglobulinémie.

L'euglobuline est d'ailleurs chimiquement encore assez peu définie, on ne peut notamment dire s'il s'agit d'un corps unique ou s'il en existe plusieurs variétés ; son poids moléculaire, selon Magnus LÉVY, serait plus élevé que celui de la sérine et de la globuline.

Son augmentation semble plutôt interprétable comme le résultat d'une production exagérée (qui peut s'observer aussi dans les cirrhoses, dans certaines néphrites) que comme celui d'une destruction retardée. Sa signification reste également dans le domaine des hypothèses.

II. — *La protéinurie de Bence Jones*

Nous étudierons successivement sa nature, son lieu d'origine.

a) *Sa nature* a été très discutée et a donné lieu à de nombreux travaux.

Tout le monde admet actuellement qu'il ne s'agit pas d'une albumose, mais bien d'une protéine particulière. Bien qu'elle ait été obtenue à l'état cristallisé notamment par GRUTTERINIK GRAAF, ces résultats n'ont pas été suffisamment confirmés pour qu'on puisse affirmer de façon certaine qu'il s'agisse d'une substance bien définie.

Selon GRIMBERT on aurait affaire, selon les cas, à des variétés différentes de protéines et ceci expliquerait que « ceux qui l'ont étudiée en aient fait, les uns une albumose, les autres une globuline, d'autres encore une histone ».

Ces différentes substances n'ayant de commun que leur thermo-solubilité ».

« Il n'y aurait donc pas une ou des albumines de Bence Jones, mais comme l'ont très bien dit VILLE et DERRIEN, une réaction de Bence Jones applicable à des substances albuminoïdes variées ». (GRIMBERT).

Les méthodes de caractérisation biologique des albumines auraient montré à MICHELI l'existence dans cette substance de deux types principaux d'antigènes, dont un serait absolument spécifique.

b) *L'origine de la protéine de Bence Jones et sa signification* ont donné lieu à de multiples discussions.

Si dans une certaine mesure elle semble dépendre du métabolisme de l'azote et si l'ingestion de certaines protéines alimentaires peut influencer sur son taux (Magnus LÉVY) on doit lui admettre essentiellement une origine endogène.

— *La formation au niveau du rein altéré* (FRYKBERG, PERLA et HUTNER, GESCHICKTER) la formation au *niveau de l'intestin* (ancienne opinion de Magnus LÉVY) ne sont plus actuellement admises.

Certains auteurs voient une relation de cause à effet entre la destruction osseuse produite par les myélomes et l'apparition de protéinurie (qu'ils rapprochent de l'élastine et de l'osséine mises en liberté).

— *L'origine médullaire* de beaucoup la plus admise, repose sur un certain nombre d'arguments de valeur :

1) la présence d'ABJ dans la moelle osseuse normale. D'autre part MEYLER injecte à des lapins des filtrats de moelle osseuse et obtient une protéinurie thermo-soluble.

2) son existence dans les cellules myélomateuses sous forme de vacuoles (en rapport avec la sécrétion d'albumine selon HUTCHINSON) de formations en épingle (GLAUS) ou même de cristaux (ABRICOSSOF).

3) sa présence n'a jamais été démontrée dans un autre organe (ce ne serait d'ailleurs pas une preuve absolue).

4) Magnus LÉVY insiste surtout sur les analogies qu'il y a entre la production exagérée de protéine de Bence Jones et le processus normal de formation des protides du sang. Or selon lui c'est également dans la moelle osseuse que se forment essentiellement ces dernières (il n'exclut pas cependant de façon absolue le rôle, accessoire selon lui, du foie, des ganglions lymphatiques, de la rate) ; le système hématopoïétique fournirait, selon lui, « non seulement les cellules sanguines (ce qui constitue déjà une quantité importante d'albumine qu'il évalue à 25 grammes environ par jour) mais encore le milieu dans lequel elles naissent ».

5) des lésions anatomiques de la moelle osseuse sont habituelles en cas de protéinurie de Bence Jones constatée en dehors de la maladie de Kahler.

Restent à envisager maintenant :

III. — *Les rapports de l'hyperprotidémie et de la protéinurie.*

Ils sont encore actuellement assez hypothétiques.

Deux conceptions essentielles sont en présence.

1° la conception la plus admise actuellement semble celle de Magnus LÉVY. Selon cet auteur, la cellule néoplasique peut fabriquer des produits pathologiques : protéine de Bence Jones ou des produits normaux : la globuline, l'euglobuline en quantités exagérées et ceci isolément ou simultanément suivant les cas.

D'autre part la protéine de Bence Jones, la globuline et ses constituants, la substance amyloïde constituent trois espèces protidiques essentiellement différentes.

2° *La conception uniciste s'oppose à la précédente.*

Selon elle la protéine de B. J. trouvée dans l'urine est lancée dans la circulation par la moelle osseuse qui, au cours des myélomes multiples, la fabrique en trop grande abondance ; éventuellement retenue dans le sang, elle crée un état d'hyperglobulinémie qui sert de lien biologique entre le myélome multiple et la maladie amyloïde.

Certes, il existe un antagonisme habituel entre les taux de la protéinurie et ceux de la globulinémie (Notre malade en est un exemple assez net, le taux des protides sanguins s'étant élevé pendant une longue période de l'évolution au fur et à mesure que baissait celui de la protéinurie).

Mais il est impossible de reconnaître chimiquement aux albumines en excès dans le sérum des caractères analogues à ceux de la protéine de B. J. (qu'il s'agisse d'euglobuline ou, comme dans notre cas, de pseudo globuline) et, d'après ses expériences sur les propriétés des sérums artificiels obtenus par adjonction d'euglobuline ou de protéine de B. J., Magnus LÉVY est formel à ce sujet.

Cependant P. CARNOT, H. BÉNARD, J. CAROLI et KAYSER pensent qu'il n'est pas interdit de supposer que le sang des myélomateux renferme à défaut de protéine de B. J. une substance probablement assez voisine et modifiée dans ses propriétés initiales par les conditions physico-chimiques du milieu sanguin. Chez un de leurs malades ils ont en effet constaté une analogie des courbes de solubilité des protides dans le sulfate d'ammonium à diverses concentrations avec celles obtenues par KYDD en se servant de sérums normaux additionnés artificiellement de protéine de Bence Jones.

C. - Biopsie et ponction sternale

Ce sont là deux moyens précieux de faire un diagnostic anatomique de la maladie, donc un diagnostic de certitude.

I. — *La Biopsie* devrait porter plutôt qu'en pleine zone nodulaire à la limite de l'os sain et de l'os malade (HOUDARD et MOUCHET).

On tombe sur un os friable et on prélève à la curette une moelle diffluente, brun rougeâtre envahie par des nodules mous et sanguinolents.

L'aspect macroscopique n'étant pas caractéristique, on fixe le fragment prélevé (ZENKER HELLY ou BOUIN) en vue d'un examen histologique qui permet généralement le diagnostic mais est sujet à un certain nombre de causes d'erreurs sur lesquelles nous reviendrons.

II. — *La ponction sternale* a apporté un incontestable progrès pour reconnaître le myélome et sa variété cellulaire dont elle permet une étude plus précise et plus suivie. Depuis l'observation publiée par CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER, depuis les observations étrangères de HENING, de REICH, de ROHR, de MARKOFF, les cas se sont multipliés de maladies de Kahler exactement diagnostiquée par ce procédé.

Dans les myélomes multiples, les seuls qui soient envisagés ici, la ponction sternale est presque toujours *positive*, mais on

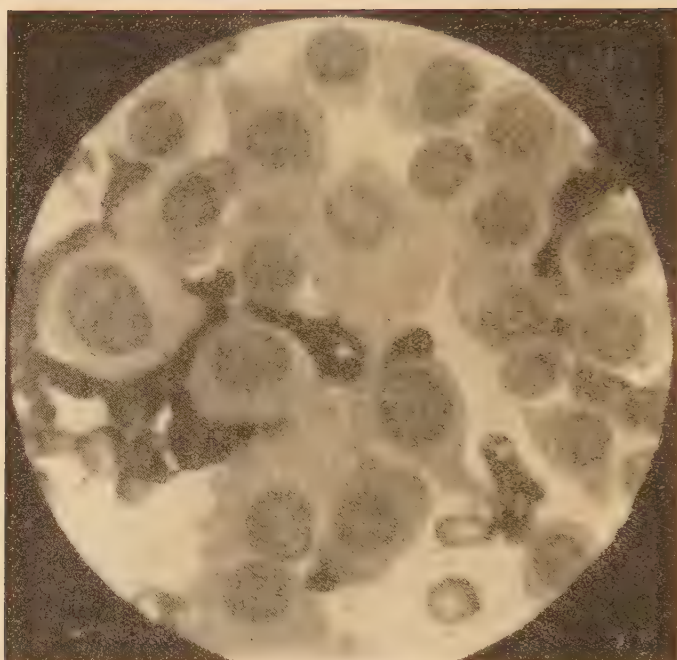


FIGURE 4.

Myélogramme : Plasmocytes typiques.

(Obs. CARNOT, CACHERA, Mlle M. TISSIER).

peut avoir plus ou moins de chance et ramener une substance plus ou moins riche en éléments : le myélome n'est pas réparti en effet d'une manière homogène et diffuse, mais bien par foyers multiples, mal limités. Aussi dans les cas où l'exploration du sternum serait négative, la ponction d'un autre territoire osseux, costal par exemple au niveau d'une tumeur, y suppléerait aisément (dans notre observation II, nous avons ainsi ponctionné successivement sternum et côtes).

La technique est rendue ici très facile, par la consistance même que prend le tissu osseux : mou, extrêmement friable, il se laisse traverser sans que très souvent on arrive à se rendre compte de l'endroit où est l'aiguille ; parties molles ou cavités médullaires agrandies ; il faut donc beaucoup de prudence pour ne pas perforer l'os de part en part.

Dans nos cas, la ponction nous a fourni des préparations bien meilleures et plus aisément lisibles que celles des fragments osseux biopsiques ou autopsiques recueillis dans de mauvaises conditions et traités par des réactifs décalcifiants.

Les résultats. Nous avons étudié à ce point de vue deux cas de maladie de Kahler.

Les deux fois il s'agissait de plasmocytomes diffus, variété la plus fréquente selon les auteurs ayant fait des ponctions sternales dans cette affection (CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER, ROHR, HEXING, MARKOFF, REICH, SCHULTEN, MALLARME, FERRATA et STORTI, STEPAN VARADI).

Nous n'entreprendrons pas ici leur étude cytologique ; une comparaison du myélogramme reproduit ci-contre et qui concernait notre observation I, avec la préparation de moelle sternale recueillie à l'autopsie qui se trouve incluse dans notre chapitre cytologique, rend compte de la supériorité incontestable des myélogrammes.

Les myélogrammes obtenus dans la maladie de Kahler montrent une nappe de cellules de même type, plus ou moins caractéristiques et déformées. Par ailleurs on ne note que très peu d'éléments médullaires normaux ; on a bien l'impression de la prolifération systématisée d'un seul élément. Il faut re-

connaître cependant que l'interprétation cytologique peut se heurter à de grandes difficultés.

Après la radiothérapie. Dans deux de nos cas, nous avons constaté très nettement après la radiothérapie, qu'une nouvelle ponction sternale pratiquée au même niveau rencontrait un os redevenu dur.

De nouveaux myélogrammes nous montrèrent alors une prolifération de tissu médullaire à peu près normal, assez pauvre en éléments cependant que les plasmocytes typiques ou non en avaient à peu près entièrement disparu.

CHAPITRE IV

ÉVOLUTION

Elle se fait toujours vers la mort au bout d'un temps variable.

— Certaines formes, où dominant les signes généraux, évoluent très rapidement, en quelques semaines parfois. A ce groupe de faits très rares semblent correspondre les observations de VIGNARD et GALLAVARDIN, de DUCAMP, JAUBON, GOU-DARD et GUIBERT.

— A l'opposé, d'autres myélomes diffus semblent évoluer beaucoup plus lentement, et ceci semble surtout le fait des plasmocytomes. C'est ainsi que des durées de quatre ans et au-delà (notamment dans un cas de KAHLER), ont pu être signalées.

— Dans la grande majorité des observations, l'affection aboutit à la mort en six à dix mois environ, ce fut le cas de notre premier malade.

L'issue fatale peut être l'aboutissant :

- de la cachexie avec diarrhée,
- de troubles rénaux,
- d'accidents nerveux de type paralytique,
- surtout d'intercurrences notamment broncho-pulmonaires.

La radiothérapie appliquée sous des modalités variables dans la quasi généralité des cas reconnus, donne incontestablement des améliorations fonctionnelles (ce fut le cas dans une de nos observations) et radiographiques (nous n'avons rien observé

de tel) elle retarde certainement le développement de nouveaux foyers et l'extension des anciens.

Ses résultats sont parfois impressionnants comme en font foi certaines observations, mais dans la règle transitoires.

On ne peut actuellement cependant lui attribuer aucune guérison et ceci se comprend aisément en présence d'une affection aussi diffuse, aussi activement proliférante d'un système aussi important que la moelle osseuse.

CHAPITRE V

VARIÉTÉS CLINIQUES DES MYELOMES MULTIPLES DES OS

Après lecture de diverses observations tant françaises qu'étrangères publiées sur le sujet, on pourrait décrire à l'affection de très nombreuses formes cliniques. Nous croyons plus utile, après une étude rapide,

- des modalités diverses du début clinique dans la forme habituelle,
- et de quelques rares formes, anormales d'un bout à l'autre de leur évolution,

de nous étendre surtout sur les *variétés paucitumorales* des myélomes osseux bien différentes au point de vue clinique et à propos desquelles se pose la question bien difficile à résoudre d'une identité ou d'une différence de nature.

I. — *Les modalités du début*

Elles sont bien différentes dans les diverses observations. Dans les cas de beaucoup les plus fréquents, la maladie s'annonce :

1° *par des douleurs* : nous ne reviendrons pas ici sur les caractères de ces algies si diverses, si longtemps inexactement interprétées. Dans ce cadre rentrent nos deux observations.

2° d'autres fois des fractures spontanées successives, que n'explique aucune tare générale sont les premières en date. L'observation de BERTRAND, SOUPAULT et GUTMANN est particulièrement typique à ce sujet.

3° C'est beaucoup plus rarement que d'autres symptômes sont constatés en premier lieu. Il en est ainsi par exemple dans le cas de HARVEN et MURDOCH où une tumeur crânienne localisée fut le signe révélateur. Parfois des symptômes d'ordre neurologique, liés à une compression attirent les premiers l'attention. Notre second malade présenta pendant plusieurs mois, associée à des algies vagues, une albuminurie vraie qui fixa sur elle pendant un temps tous les efforts thérapeutiques.

II. — *L'allure générale de la maladie de Kahler peut être anormale*

dans quelques cas d'un bout à l'autre de son évolution et trois autres formes cliniques ont été depuis longtemps décrites suivant que prédomine

- l'anémie,
- l'altération de l'état général,
- le ramollissement osseux généralisé.

1° *La forme anémique* a été souvent observée (HAMMER, ELLIAGER, EHRLICH, R. et E. MACH) souvent associée à d'autres symptômes de l'affection (protéinurie, signes osseux) elle est d'autres fois isolée et difficile alors à séparer des autres anémies primitives ou secondaires. Dans les cas particulièrement trompeurs rapportés récemment par JOSAM, par FERRATA et STORTI un tableau d'anémie pernicieuse fut réalisé.

2°) *La forme septicémique* est bien étudiée par MARTIN et GUICHARD dans leur mémoire. L'affection évolue sous le masque d'une maladie infectieuse générale ou d'une septicémie maligne rapidement cachectisante. Les signes locaux sont absents ou atténués en dehors d'une hyperesthésie diffuse du squelette. La mort est rapide, le diagnostic porté seulement à l'autopsie.

Le malade de DUCAMP, JAUBON, GOUDARD et GUIBERT qui mourut en 20 jours au milieu de signes méningés et rénaux, réalisait trait pour trait ce tableau clinique.

3°) *La forme ostéomalacique* s'explique par une décalcification anormalement intense et précoce, entraînant un ramollissement diffus du squelette. Elle se manifeste par des douleurs spontanées et provoquées intenses, des fractures spontanées, des déformations rachidiennes précoces, en l'absence de tumeurs perceptibles et de troubles de compression.

III. — *Les variétés pauci-tumorales des myélomes osseux.*

Elles se révèlent essentiellement par une *symptomatologie localisée, de tumeur osseuse*, dont les manifestations peuvent être diverses.

— Dans certains cas c'est la *déformation provoquée par la tumeur elle-même* qui attire l'attention : il en était notamment ainsi dans le cas de SABADINI où une tuméfaction mollassée de la région sacro-iliaque fut le premier signe observé et en imposa un temps pour une sacro-coxalgie abcédée.

— Plus souvent, semble-t-il, *dominent des signes de compression, essentiellement nerveux*, entraînant :

— des phénomènes radiculaires (BUSSE et LICHTENBERG, J.-F. MARTIN, DECHAUME et BOURRAT, etc.), suivis dans la règle.

— d'un syndrome plus tardif de compression médullaire avec paraplégie typique (Obs. de HUGUENIN, TRUBAUT et MILLOT; de MARTIN et COLRAT, etc.).

— d'autres fois l'atteinte porte sur les nerfs craniens. Il en était ainsi dans le cas de RISER et SORÉL où les 9 dernières paires craniennes du côté gauche étaient intéressées par un volumineux plasmocytome de la région pétrotympanique du temporal, rongéant la lame quadrilatère et la gouttière basilaire de l'occipital.

Ces variétés, déjà si particulières quant à leurs symptômes cliniques sont également bien spéciales par ailleurs.

— leurs *signes radiologiques* sont souvent un peu anormaux et les lacunes parfois mal limitées, la décalcification du myélome, y voisinent souvent avec des images d'aspect nettement tumoral (l'image des vertèbres est notamment parfois assez voisine de celle réalisée par le cancer secondaire).

— les *résultats de la ponction sternale* sont peu connus dans ces cas. Il semble cependant qu'elle doive être le plus souvent négative. MALLARMÉ dans sa thèse (Obs. LXXXVI) rapporte un cas de plasmocytômes de la mâchoire et de l'épaule gauche, sans modifications importantes du myélogramme, mise à part une augmentation du taux des plasmocytes (5 %).

— les *modifications biologiques* des humeurs n'ont pas, à notre connaissance, été étudiées. La protéinurie de B. J. est signalée cependant dans les observations d'HUGUENIN, de SABADINI.

— *L'évolution* est enfin notablement différente. Certes elle est toujours grave et les accidents de compression nerveuse peuvent provoquer notamment une mort assez rapide, cependant le processus tumoral met un certain temps à se constituer et d'autre part son extension est souvent entravée pour un temps par la mise en œuvre de la radiothérapie, associée dans certaines observations à une laminectomie vertébrale décompressive. Des survies totales de quelques années ont ainsi été souvent obtenues.

Au total, ces variétés cliniques, bien que concernant incontestablement des myélomes multiples des os (quelques autres foyers osseux, découvertes de la radio ou de l'autopsie, sont signalés dans la quasi totalité des cas), paraissent totalement différentes au double point de vue symptomatologique et évolutif de la maladie de Kahler classique avec ses lacunes osseuses diffuses et très nombreuses d'emblée, son évolution plus rapidement mortelle que modifie bien peu, et bien transitoirement la radiothérapie.

Des faits intermédiaires semblent cependant rapportés dans deux observations que nous nous excusons d'analyser aussi brièvement et incomplètement.

Dans l'une d'entre elles (obs. DE GENNES, D'ALLAINES et GALY), le diagnostic de myélome à myélocytes fut porté par biopsie à l'occasion d'une fracture spontanée du sacrum.

La graphie montrait déjà des lésions diffuses à tout le sacrum, aux deux dernières lombaires, aux deux ailes iliaques. Le malade fut très amélioré par la radiothérapie et fit dans les onze années suivantes, huit récides à localisations diverses, annoncées pour chacune d'entre elles plusieurs mois à l'avance par de légères algies locales, et qui cédèrent toutes à la radiothérapie profonde. Ce traitement est d'ailleurs institué à titre préventif deux fois par an, depuis une année, sous forme de radiothérapie totale à doses faibles, diffusée à tout le squelette.

L'autre observation, assez voisine a été rapportée par MM. SABRAZÉS, JEANNENEY et MATHEY-CORNAT. Il s'agit d'un homme dont l'histoire clinique pendant 8 années a été jalonnée par des fractures spontanées successives. Plus tardivement sont apparus une adénopathie cervicale et des nodules osseux tumoraux multiples surtout crâniens. Trois années après le début, des graphies de tout le squelette montraient déjà des images quasi généralisées de maladie de Kahler typique.

De tels faits imposent évidemment une certaine prudence lors de séparations cliniques absolues qui risqueraient d'autant plus d'être schématiques, que l'étude anatomique, comme nous allons le voir, ne semble pas les autoriser.

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC

Considérée longtemps comme d'identification purement anatomopathologique, la maladie de Kahler a, nous l'avons vu, pris peu à peu une relative individualité clinique. On peut même dire qu'actuellement dans la grande majorité des cas, elle est reconnue du vivant du malade, sur un faisceau de signes fournis par :

- l'exploration clinique,
- l'exploration radiologique,
- les examens biologiques,
- **la biopsie** ou, mieux, la ponction sternale.

Il est assez rare que de ces épreuves successives on ne puisse tirer un diagnostic précis, même dans les cas difficiles. Cependant, pris séparément, chacun de ces examens est susceptible de difficultés, voire d'impossibilités d'interprétation sur lesquelles il nous faut maintenant insister.

I. — LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

Dans cet ordre d'idées de multiples erreurs ont été faites, toutes explicables, toutes excusables tant la symptomatologie est peu caractéristique, et souvent trompeuse.

Nous ne saurions insister sur les erreurs obligatoires au début de l'affection.

Il est normal en présence :

— *de douleurs*, de parler, de migraine, de névralgies intercostales, de sciatique, voire même parfois de douleurs gastriques ou d'angor pectoris. Le diagnostic le plus souvent porté est celui de douleurs rhumatoïdes, sous leur diverses modalités,

— en présence de *fractures spontanées*, on évoque successivement les causes générales (tabès par exemple) puis les causes osseuses :

— *à cause des symptômes neurologiques* dans les variétés pauci-tumorales, on peut penser qu'il s'agit d'atteinte des nerfs crâniens, de douleurs radiculaires dues à la syphilis avant d'évoquer les lésions osseuses, de même les paraplégies initiales sont considérées comme d'origine pottique ou cancéreuse vertébrale.

A plus forte raison l'erreur est inévitable lorsqu'on a affaire à des formes anormales : anémique, septicémique ou autres.

Le tableau typique de la maladie constituée n'est pas lui-même caractéristique. Il permet cependant de limiter le champ des hypothèses aux maladies diffuses du système osseux. L'examen permet même éventuellement, sans certitude toutefois, une orientation vers la nature possible de l'affection en cours :

— Le sujet est généralement âgé, donc l'ostéose parathyroïdienne est peu probable,

— L'examen complet n'a pas révélé de cancer primitif susceptible de donner des métastases osseuses diffuses — il n'y a en effet rien d'anormal au niveau :

— du corps thyroïde,

— des seins,

— de la prostate,

— de l'estomac,

— de l'abdomen.

Ce ne saurait cependant être là un critère de grande valeur, car les cas de métastases osseuses ne se comptent plus dans

lesquels le cancer primitif était entièrement passé inaperçu et l'affection considérée jusqu'à l'autopsie comme un myélome.

Au total, rien n'est caractéristique dans cette étude clinique. Cependant on en tire souvent une orientation nette vers une affection osseuse diffuse, l'examen radiologique de tout le squelette doit être pratiqué.

II. — LE DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

A) Ce n'est qu'en cas de LÉSION ISOLÉE PERÇUE AU NIVEAU D'UN OS, alors que la maladie diffuse du squelette est encore méconnue et la radiographie totale non encore pratiquée, que certains diagnostics d'affection osseuse locale, peuvent, un temps se poser dans les f. pauci-tumorales.

C'est parfois le cas :

- a) *de certains kystes osseux de petit ou de moyen volume,*
- b) *les infections osseuses* dans certains de leurs aspects peuvent être parfois également trompeuses.

Telles sont :

- certaines formes d'ostéomyélite avec foyers médullaires étendus, à contours irréguliers,
- certains abcès chroniques des os,
- certains faits mal classés, tels ceux rapportés récemment par HOUDARD et MOUCHET où la malade édifia sur plusieurs années et dans divers os des pertes de substance diaphysaire considérées un temps sur la foi d'interprétation histologique comme un myélome multiple à évolution lente.

c) *Les gommages osseuses*, même multiples sont en général aisément éliminées.

d) au niveau du crâne, la maladie de Paget réalise d'abord un remaniement structural avec lacunes multiples, mais très vite apparaissent la condensation osseuse et l'épaississement de l'os.

B) MAIS GÉNÉRALEMENT EST RECONNUE LA MALADIE DIFFUSE DU SYSTÈME OSSEUX et c'est sur des radiographies de tout le squelette et à l'occasion de lacunes disséminées et multiples, que le diagnostic se discute.

Quelques affections peuvent être, radiographiquement parlant, difficiles à différencier de la maladie de Kahler.

1°) *L'ostéomalacie* donne, elle aussi, une raréfaction osseuse intense, par médullisation, une perte de l'opacité normale ; elle prédomine sur les épiphyses qui semblent creusées de grandes alvéoles claires. Chez la femme le syndrome de raréfaction prédomine au bassin — chez le vieillard, aux côtes et au rachis.

En fait, bien qu'un processus véritablement ostéomalacique soit fréquemment associé aux myélomes, bien que certains symptômes de cette dernière affection s'expliquent ainsi, les images de l'ostéomalacie sont radiographiquement bien différentes des petites lacunes diffuses des myélomes multiples.

2°) *L'ostéose fibrokystique généralisée de Recklinghausen.*

Le syndrome clinique des deux affections est très voisin, l'hypercalcémie peut s'observer dans les deux circonstances. — Radiographiquement, cette affection donne certes un processus de décalcification et des lacunes (dans les diaphyses des os longs et au niveau des os plats), parfois agglomérées « en grains de grenade ». Cependant il semble que la décalcification y soit plus diffuse que dans le myélome,

que les géodes y soient plus irrégulières, plus floues dans leurs contours,

que les bords osseux, également flous, tendent à s'estomper.

Mais tous ces signes peuvent être atypiques, ne pas permettre l'affirmation et bien que dans la maladie de Recklinghausen il s'agisse de sujets jeunes (20 à 30 ans), que le taux de la phosphatase y soit anormalement élevé, le diagnostic n'a été dans certains cas porté qu'à l'autopsie (cas récent de JORES).

3°) Ce sont surtout les **CANCERS MULTIPLES DU SQUELETTE** qui poseront les problèmes les plus délicats.

a) les *ostéosarcomes* à métastases multiples squelettiques sont en général aisément identifiés car les formations secondaires ont le caractère ostéogénique de la tumeur primitive nettement développée à ce moment. Il en est habituellement de même pour :

b) les *métastases du sarcome d'Ewing* : cependant parfois des graphies très précoces ont montré de multiples foyers néoplasiques, fait assez voisin de ce qu'on voit dans les myélomes. La parenté des deux affections sera par ailleurs étudiée longuement.

c) Les *métastases multiples de certains épithéliomas viscéraux* ayant une véritable affinité pour le squelette, constitueront le gros diagnostic tant clinique que radiologique de la maladie de Kahler.

- dans certains cas le diagnostic peut être très aisé,
 - notion d'un cancer primitif ou d'une intervention antérieure pour cancer,
 - ou, aspect radiographique particulier aux métastases de certains épithéliomas glandulaires : images de condensation osseuse (vertèbres d'ivoire dans le cancer du sein par exemple).

— d'autres fois une analyse radiographique minutieuse peut encore permettre de séparer les myélomes multiples des métastases néoplasiques. Lorsque ces dernières (ce qui est le fait surtout des tumeurs endocraniennes) réalisent à côté de lacunes multiples de destruction osseuse, plus volumineuses, moins nettement médullaires peut-être, des signes de réaction de l'os environnant :

- quelques taches denses disséminées,
- lignes de condensation autour des lacunes,
- ruptures de la corticale par places.

— Mais le diagnostic peut devenir insoluble lorsque le néo originel (glandulaire ou pavimenteux) étant complètement méconnu, les lésions osseuses réalisent par ailleurs des images purement destructives, donnant un aspect de bois vermoulu lorsqu'elles sont multiples, sans aucune réaction périostée.

4°) *La maladie de Schüller-Christian* peut, chez un adulte, être de diagnostic parfois délicat. Elle crible de lacunes à bords nets la voûte crânienne et parfois tout le squelette. Mais les autres symptômes : exophtalmie, diabète insipide, troubles de la croissance, l'hypercholestérolémie fréquente permettent en général le diagnostic.

5°) C'est aussi très rarement que pourrait se poser à propos de lacunes diffuses du squelette le diagnostic des myélomes multiples et de certaines formes de *la lymphogranulomatose maligne* : les résultats de l'examen cytologique des prélèvements ganglionnaires ou osseux, laissent rarement le problème longtemps en suspens.

III. — LA BIOPSIE

Elle peut aussi être mise en défaut :

— Dans certains cas on tombe à côté du nodule myélomateux (ce qui s'est produit dans notre premier cas).

— D'autres fois le fragment retiré n'est pas toujours interprétable histologiquement en raison de la nécrobiose cellulaire.

— Des erreurs d'interprétation cellulaire ont été ainsi commises dans quelques cas (tels ceux de MARCHAL et SCULIÉ, de R. et S. MACH).

La constatation d'une réaction plasmocytaire a pu conduire par exemple à porter le diagnostic de myélome à plasmocytes alors qu'il s'agissait d'un plasmome inflammatoire.

C'est dire que les résultats de la biopsie, pour importants qu'ils soient, devront toujours être confrontés avec ceux de la clinique et de la radiologie.

IV. — LA PONCTION STERNALE

Si elle donne des renseignements fondamentaux en montrant la prolifération systématisée d'un type cellulaire et en permettant son identification, peut, nous l'avons vu, rester négative (on ponctionne à côté d'un nodule). D'autre part, le diagnostic cellulaire peut être très délicat dans certains cas.

V. — LA PROTÉINURIE DE BENGE JONES

Elle n'est plus depuis longtemps considérée comme un signe pathognomonique de l'affection. Elle a pu être en effet rencontrée dans de multiples autres affections : leucémies de types divers, anémie pernicieuse, tumeurs des différents organes, maladie de Hodgkin, etc.

Plus intéressante, en raison des erreurs de diagnostic qu'elle provoque, est sa constatation au cours de divers syndromes osseux :

- cancers secondaires du squelette (4 cas rapportés par MICHELI),
- ostéomalacie (KUHNE),
- endothéliomes et ostéosarcomes (MAGNUS LÉVY).

Elle n'en conserve cependant pas moins, rapprochée des autres signes, une valeur diagnostique considérable.

Quant à l'*hyperprotidémie*, si elle est signalée, rarement d'ailleurs dans quelques affections, nous n'avons pas trouvé de cas de lésions multiples du squelette non myélomateuses où elle ait été présente. Elle constituera donc un élément de grande valeur pour identifier la maladie de Kahler.

CHAPITRE VII

ETUDE ANATOMIQUE

Elle portera successivement sur :

- les *nodules osseux myélomateux* proprement dits que nous décrirons macroscopiquement, puis histologiquement, avant d'aborder les questions de leur histogénèse et de leur mode d'extension,
- les *lésions associées* et nous envisagerons dans ce groupe
 - les altérations du squelette non myélomateuses,
 - les lésions de voisinage,
 - les lésions viscérales et ganglionnaires.

I. — Les nodules osseux myélomateux

A — Leurs caractères macroscopiques.

Ils sont habituellement nets et l'autopsie de notre premier malade est à ce sujet particulièrement démonstrative.

Les côtes sont fragiles, amincies en certains endroits, boursoufflées à d'autres et prenant alors un aspect monilliforme. Elles se laissent aisément couper aux ciseaux. En décollant les aponévroses le périoste s'arrache et la substance médullaire apparaît ; ces os sont creusés de cavités multiples, perforantes par place, tandis que de véritables hernies de tissu médullaire

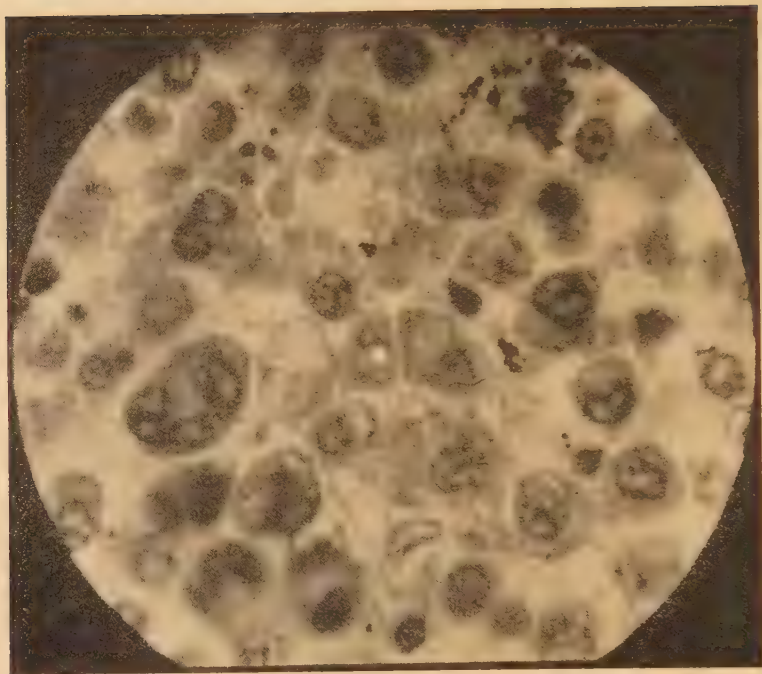


FIGURE 5.

Préparation de moelle sternale
recueillie à l'autopsie

(Obs. CARNOT, CACHERA, Mlle M. TISSIER).

forment des collections fluctuantes entre la surface de l'os et les plans fibreux.

— La corticale du *sternum* très amincie, présente de nombreuses perforations, sa cavité est extrêmement dilatée.

— Les *corps vertébraux* sont réduits à une mince paroi osseuse limitant une cavité pleine de bouillie diffluente. On les effondre facilement ; plusieurs vertèbres sont tassées notamment aux régions dorsales et lombaires.

— *Au niveau de la voûte crânienne* les tables externe et interne sont lisses, sans boursoufflures ; quelques trous arrondis perforent l'os de part en part ; par transparence sont vues de très nombreuses cavités claires.

De l'étude de ce protocole d'autopsie se déduisent déjà nettement les caractères principaux des nodules osseux myélomateux :

— *Leur multiplicité est habituelle.* — Rarement on n'en trouve que quelques-uns, le plus souvent ils sont comme dans notre cas, multiples, parfois même innombrables, ils criblent tout le squelette d'une infinité de petits noyaux.

— *Leur volume* est très variable, en raison inverse de leur nombre ; les tumeurs sont à peu près toutes identiques, aucune d'entre elles n'a généralement un volume, une prédominance qui pourrait la faire considérer comme la tumeur mère.

— *Leurs localisations prédominantes* sont celles de notre observation. Nous avons déjà vu, lors de l'étude clinique, la prédilection de l'affection pour les os riches en moelle rouge hématopoïétique, c'est-à-dire :

- le plastron sternocostal : tumeurs costales saillantes intérieurement ou extérieurement, « rosaire parasternal ».
- le crâne,
- les vertèbres,
- plus rarement sont pris les os plats des ceintures, les épiphyses des os longs.

— D'autre part, les nodules se distinguent macroscopiquement du reste de la moelle osseuse par leur aspect lardacé, leur *couleur* gris jaune ou parfois brunâtre.

— Quant à leur consistance, elle est habituellement molle : ces formations néoplasiques se coupent facilement.

A côté de cette forme nodulaire, de beaucoup la plus habituelle, a été signalée une *forme infiltrante diffuse* (KALISHER, SCHUMM, NOTHNAGEL, VERSÉ) assez exceptionnelle : en certaines zones les nodules myélomateux ne sont plus séparés par des intervalles de moelle osseuse macroscopiquement saine.

B — LEUR ETUDE HISTOLOGIQUE

Nous avons déjà vu qu'elle avait été pratiquée, dans un nombre important de cas, du vivant du malade par biopsie, ou mieux, par ponction sternale.

Les divers types de ces tumeurs, leurs parentés et leur distinction d'avec d'autres formations voisines s'expliquent par la *constitution de la moelle osseuse normale* et l'embryogénie de ses éléments constitutifs.

Normalement, elle comprend :

- un système réticulaire de charpente sous forme d'une fine trame,
- les cellules des deux grandes lignées : granulocytaire, érythrocytaire.
- des monocytes, des mégacariocytes qui sont rares.
- des lymphocytes encore moins fréquemment rencontrés.
- des cellules en mitose, des cellules dégénérées peuvent aussi être observées.
- la *présence de plasmocytes* dans la moelle osseuse normale a été très discutée :
 - elle n'est pas signalée par certains (RENAUT, JOSUÉ).
 - d'autres en font un élément d'importation et non autochtone, un aboutissant de certains processus pathologiques locaux (KJURKOFF).
- il semble bien cependant (études histologiques de CHRISTIAN et résultats des myélogrammes) que leur

présence en faibles proportions (0,6 à 0,9 % des éléments du myélogramme normal) soit constante.

Les nodules myélomateux apparaissent histologiquement moins nettement circonscrits que ne le laissait prévoir leur aspect macroscopique : leur périphérie passe graduellement à la moelle osseuse normale, et à ce niveau, dans quelques cas, des ostéoclastes nombreux ont pu être rencontrés ; dans leur partie centrale des nappes denses et homogènes soutenues par un stroma généralement très ténu, parfois remplacé par d'assez épaisses travées hyalines et conjonctives. Entre les éléments se trouvent par places :

- des vaisseaux à parois propres,
- des flaqes hémorragiques interstitielles,
- des zones de nécrose.

Les cellules myélomateuses sont de types divers et nous distinguerons essentiellement, avec MARTIN et GUICHARD :

- des formes histologiquement typiques,
- des formes mixtes,
- des formes atypiques inclassables.

1°) *Les formes typiques* ont une structure histologique pure et sont l'aboutissant de la prolifération exagérée d'un seul élément de la moelle osseuse normale. Des classifications multiples en ont été proposées. C'est ainsi que STERNBERG distinguait des myélocytômes

des lymphocytomes
des érythroblastomes,

HIRSCHFELD y ajoute les plasmocytômes, LUBARSCH, MARTELLI et d'autres auteurs rangent ces diverses variétés en deux groupes essentiels : M. Myéloïdes et M. lymphoïdes.

Nous basant sur le fait que, avec une fréquence variable, chaque élément normal est susceptible de provoquer un myélome diffus, nous adopterons une classification très voisine de celle de NAEGELI, identique à celle de FERRATA en ayant presque uniquement en vue les plasmocytômes dans le cadre desquels rentrent les deux cas que nous avons observés.

a) les *érythroblastômes* semblent très rares. Certains cas publiés comme tels ont été discutés secondairement. Les cas de RIBBERT, de L. BERGER semblent cependant incontestables : des érythroblastes de taille, de protoplasma et d'aspect nucléaire divers y furent observés ainsi que certains éléments plus ou moins atypiques de la série érythrocytique.

b) les *formes myéloïdes de la maladie de Kahler* sont encore considérées par certains comme les plus fréquemment rencontrées. A elles se rapportent notamment les observations de STERNBERG, GLAUS, BERTRAND, SOUPAULT et GUTMANN.

Elles comprennent :

— les formes à myélocytes : uniquement constituées par des éléments voisins des myélocytes avec granulations cytoplasmiques (visibles surtout sur les frottis) structure caractéristique du noyau et présence de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles au sein de la tumeur. Signalons que, pour certains (Mac CALLUM, WRIGHT) des éléments voisins mais sans granulation parfois observés seraient des prémyélocytes.

— les formes à myéloblastes semblent parmi les plus fréquemment observées. Selon VARADI, il faut pour leur identification cytologique, tenir compte de leur morphologie, de l'oxydase réaction, de la présence d'autres éléments de la série myéloïde et, à l'inverse, de l'absence de formes de transition conduisant aux lymphocytes ou aux cellules plasmatiques.

c) des *formes lymphocytaires* ont été aussi décrites (cas de MARTIN, DECHAUME et BOURRAT, cas de WEBER, de JOCHMANN et SCHUMM, cités par NAEGELI) et sont le résultat de la prolifération des amas lymphoïdes de RENAULT. Signalons que BATTAGLIA refuse l'autonomie à cette variété dont il considère les éléments constitutifs comme étant des plasmocytes ou des hémocytoblastes plus ou moins modifiés.

d) C'est dans le cadre des *formes plasmocytaires* que rentrent les deux cas par nous observés. Depuis l'observation initiale de WRIGHT, des publications multiples leur ont été consacrées tant à l'étranger qu'en France. Parmi les travaux d'ensemble français, les mémoires de MASSON et WOLF, de J.-F.

MARTIN et COLRAT comportent des études anatomopathologiques très précises auxquelles il sera fait ici de multiples emprunts.

Les aspects histologiques des plasmocytes rencontrés dans les nodules sont des plus variables et, comme le montre la composition des 2 figures se rapportant à notre observation I, nous paraissent pouvoir être étudiés plus aisément par ponction sternale.

Certains sont *absolument typiques* et correspondent à la description des plasmazellen des auteurs allemands. Ces éléments sont petits, ovoïdes, ou « en tablier », avec noyau périphérique lorsqu'ils sont isolés ; dans les zones denses du néoplasme, ils se montrent plutôt polyédriques par pression réciproque avec un noyau central. Le protoplasme est bleu intense « outremer » surtout à la périphérie et à l'opposite du noyau, laissant autour de celui-ci une zone plus claire où parfois une centrosphère acidophile est perçue. Le protoplasma de certaines cellules est tigré ou tacheté. Le structure du noyau est surtout caractéristique : sa chromatine, dense, se dispose en nervures ou en damier avec alternance de zones vides et sombres ; la disposition des blocs de chromatine plaqués contre la membrane nucléaire est décrite par les auteurs anglais sous le nom de « mural arrangement ». Ces noyaux ne contiennent jamais de nucléoles.

A ces caractères répondent notamment les cellules observées dans notre cas n° 2.

D'autres *plasmocytes sont moins typiques* : toutes les formes de transitions s'observent cependant avec le type précédent ; les variations pouvant porter sur une quelconque des parties constituantes de la cellule.

— le protoplasma peut être très étendu, moins coloré ou tout au moins coloré uniformément ; il peut être vacuoïaire (ce fait était particulièrement net dans une de nos observations où les vacuoles, optiquement vides, étaient nombreuses et fréquentes).

— le noyau peut occuper le centre de la cellule, être très volumineux, moins arrondi, avec une chromatine plus finement disséminée, un ou deux nucléoles. Tous ces caractères ren-

dent les éléments constatés très voisins sinon identiques à ce que les auteurs étrangers (NAEGELI, FERRATA) dénomment la cellule de Türk et séparent du plasmazellen lymphocellulaire. Rappelons que cette distinction n'est pas admise par les hématologistes français.

Les cellules retirées par ponction sternale dans notre observation I rentraient plutôt dans le cadre de ces plasmocytes atypiques par leur volume considérable, leur forme arrondie, leur protoplasma uniformément coloré. L'aspect du noyau avait cependant des caractères nettement plasmocytaires (grains chromatinien rangés sur la face interne de la membrane nucléaire, amas arrondis par places), qui ont permis l'identification de l'élément.

e) Après cette description histologique des formes pures de plasmocytômes et tellement exceptionnelle que son existence même a été discutée, se pose la question des *formes à mégacariocytes*. Nous n'en avons trouvé dans la littérature aucune description, tout au plus certaines cellules bourgeonnantes plus ou moins assimilables à ces éléments ont-elles été constatées dans quelques formes intriquées.

2°) *Les formes mixtes*. — Prises au sens large du mot, elles sont fréquentes car il est bien rare d'observer par exemple des myéloblastômes ou des myélocytômes dans toute leur pureté. Dans ce groupe nous envisagerons successivement :

a) *des formes où prédomine un élément*. Elles sont en général aisément identifiées. C'est ainsi que voisinent souvent les myéloblastes et les myélocytes (cas de HERSCHER et THEVENARD) ; que dans les myélocytômes se trouvent joints aux myélocytes des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des érythroblastes et parfois des plasmocytes (cas d'Ivan BERTRAND, SOUPAULT et GUTMANN).

Dans un cas dénommé par lui proplasmocytôme, SABRAZÉS a trouvé associés à des plasmocytes et avec toutes les figures de transition entre les deux, des cellules voisines de celles des lymphosarcomes. SABADINI d'autre part, dans un cas récent, a trouvé dans un plasmocytôme toutes les cellules de transition entre les plasmocytes et les éléments réticulés.

On pourrait multiplier beaucoup de tels faits, qu'expliquent aisément les possibilités évolutives totipotentes de l'hémohistioblaste de FERRATA, leur origine commune.

b) *les formes véritablement mixtes à cytologie bariolée* que d'aucuns nomment érythromyéloblastômes, traduisent la prolifération presque parallèle de toutes les lignées cellulaires médullaires.

Il en était ainsi notamment dans les cas :

— de P. DELBET et HERRENSCHMIDT où prédominaient certes les myéloblastes mais où se trouvaient aussi des érythroblastes et des mégacariocytes et de plus quelques lymphocytes et plasmocytes.

— de BALAN et BALIF où le polymorphisme cellulaire était extrême.

— dans le cas à évolution particulièrement rapide, de DUCAMP, JAUBON, GOUDART et GUIBERT.

Dans ces trois observations est signalée la présence d'éléments bourgeonnants dont il est bien difficile de dire s'il s'agit de mégacariocytes ou de cellules cancéreuses à aspect particulier (MARTIN et GUICHARD).

3°) *Les formes histologiquement inclassables.* — Les signes cytologiques de malignité l'emportent ici nettement. Certes, dans la plupart des myélomes et notamment dans nos cas de plasmocytômes, des mitoses peuvent être mises en évidence, mais elles sont rares et régulières tandis que dans les faits que nous rapportons actuellement, elles présentent une abondance et un caractère franchement anarchique qui frappe d'emblée (cas de LANGERON et MARTIN, de P. MASSON et WOLF).

Les figures de dégénérescence, d'altération, d'évolution cellulaire sont là très fréquentes, signe important de malignité, aspect macrophagique ; noyau pycnotique, en croissant, ou entourant un centre clair.

Dans un de nos cas certains plasmocytes présentaient deux ou trois noyaux généralement identiques par cellule ; d'autres avaient un noyau monstrueux, bourgeonnant, en trèfle : l'aspect réalisé étant cependant différent de celui des mégacariocytes.

La classification, l'identification de telles formes se heurte à d'énormes difficultés : si des études histologiques minutieuses ont permis à CHRISTIAN d'en intégrer un certain nombre dans le cadre de plasmocytômes, dans beaucoup de cas de nombreux auteurs adoptent la réserve de WALLGREEN qui parle, sans plus, de « cellules à myélomes ».

De tels essais de différenciation n'ont d'ailleurs qu'une bien relative importance si l'on considère qu'un seul élément originel : l'hémohistioblaste a en lui réunies toutes les possibilités évolutives normales ou pathologiques.

C — L'HISTOGENÈSE

Comme dans tout processus de prolifération deux éléments essentiels restent encore complètement obscurs dans l'histogénèse de la maladie de Kahler.

- la cause de la prolifération,
- l'électivité habituelle, mais nous l'avons vu, non conserver le droit de cité, car on considérerait leurs éléments constitutif de la moelle osseuse normale.

La maladie de Kahler est longtemps limitée, pour certains, à ses formes myélocytaire, puis lymphocytaire (après mise en évidence des amas lymphoïdes de RENAULT).

Les plasmocytômes, par contre, se sont vu longtemps refuser le droit de cité, car on considérerait leurs éléments constitutifs comme absents de la moelle osseuse.

Lorsque furent décrits les premiers cas de plasmocytômes osseux, certains s'efforcèrent de les ramener à des erreurs d'interprétation : il s'agissait de prémyélocytes pris pour des plasmocytes et la tumeur était un myélocytôme diffus modifié. Des études cytologiques minutieuses, notamment celles de l'auteur américain CHRISTIAN, montrèrent les caractères nucléaires et protoplasmiques qui séparaient les éléments constatés des prémyélocytes. Des théories multiples furent alors mises en avant.

Selon KJURKOFF les plasmocytômes s'expliqueraient par la multiplication indéfinie de plasmocytes préexistants ayant pris

naissance dans un foyer d'ostéite ancienne : la lésion inflammatoire faisant le lit de la néoplasie.

Selon d'autres auteurs, il s'agissait de l'évolution au niveau de la moelle d'un processus fréquemment rencontré en dehors de celle-ci : la transformation des *lymphocytes histioides* en *plasmocytes*. « Partout où il y a des lymphocytes on peut trouver des plasmocytes », écrivaient P. MASSON et WOLF.

Ces théories ont actuellement perdu une grande partie de leur intérêt.

D'une part, en effet, nous avons vu l'existence démontrée de *plasmocytes dans la moelle osseuse du sujet sain* (0,6 à 0,9 pour cent du myélogramme normal selon les auteurs ayant pratiqué des ponctions sternales).

D'autre part les études histologiques actuelles semblent bien en faveur d'une origine commune, l'hémohistioblaste aux divers éléments réticulaires et hématiques de la moelle osseuse normale.

Selon HYNCK, dont l'opinion est aussi soutenue par NAEGLI, ROHR, l'origine réticulaire est prouvée par des analogies de structure cellulaire, la présence de plasmazellen dans la moelle à la période terminale des agranulocytoses (ils proviendraient alors des histiocytes libres mobilisés en dernier ressort).

Dans certaines observations (cas de SABADINI notamment) la présence à côté de plasmocytes, de cellules réticulées avec tous les types de transition serait aussi en faveur de cette hypothèse. L'origine myéloblastique n'est pas non plus impossible, certains des grands plasmocytes étant assez voisins de la cellule souche (la cellule de Turck serait d'ailleurs, selon JOLLY, un myéloblaste, selon FERRATA, un hémocytoblaste pathologique).

L'examen des lames, et en particulier de celles de notre premier malade, n'empêche nullement d'admettre que la modification morphologique qu'est en somme le plasmocyte ne puisse se faire à partir de cellules parvenues à des degrés divers de maturation. Ainsi s'expliquent peut-être les diverses variétés qu'il peut présenter dans la maladie de Kahler.

D — LE MODE DE DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE

Nous envisagerons successivement dans ce chapitre :

1°) *L'extension locale.* — Né au centre de l'os, le nodule s'accroît de façon excentrique aux dépens des lamelles osseuses voisines qu'il décalcifie (MEYER-CAJORI a trouvé une grosse diminution des sels de Ca autour du processus tumoral), puis infiltre. Sur le processus d'usure osseuse, de multiples hypothèses ont été émises qui peut-être ne s'excluent pas. On a invoqué :

- soit l'action d'ostéoclastes (trouvés nombreux dans quelques cas à la périphérie de la tumeur),
- soit un pouvoir ostéoclasique de la cellule tumorale,
- soit une usure purement mécanique.

La corticale fait barrière pendant longtemps, elle n'éclate pas comme dans les ostéosarcomes, à la longue cependant, elle peut être détruite en un point.

Le périoste fait ensuite barrière à son tour et endigue un certain temps la tumeur (d'où aspect fusiforme, aspect en manchon de certaines tumeurs costales). Il est finalement franchi à son tour et la tumeur passe dans les tissus mous voisins (selon certains auteurs, cités par NÄGELI, il ne s'agirait cependant pas d'une usure maligne et les fibres musculaires ne seraient pas détruites).

Il en résulte des *conséquences locales* du processus tumoral sur lesquelles nous reviendrons.

- compressions d'organes,
- infiltrations par contiguité.

2°) *La multiplicité des foyers* s'explique aisément en ce qui concerne ceux qui sont situés dans une même zone osseuse par une propagation locale utilisant les canaux de Havers.

En ce qui concerne les foyers situés à distance ou séparés par des articulations toujours indemnes, le mode de propagation est plein d'obscurité. On est obligé d'admettre :

— soit un passage des cellules néoplasiques dans le sang et dans la lymphe. Cette propagation par métastases vraies est cependant peu admise. Magnus LÉVY qui en semble assez nettement partisan, s'exprime à ce sujet avec beaucoup de réserves.

Il faudrait d'ailleurs expliquer l'implantation exclusivement osseuse de ces cellules (les métastases viscérales vraies restant à démontrer), fait tout à fait remarquable d'électivité tissulaire.

— soit, ce qui semble l'opinion de la grande majorité des auteurs, le développement simultané d'une multitude de foyers en l'absence de tout processus métastatique.

II. — Les lésions associées

Aux nodules myélomateux multiples se surajoutent, avec une fréquence variable pour chacune d'elles, des lésions non myélomateuses à proprement parler mais qui rendent compte de certains symptômes cliniques, de certaines complications.

A) LES LÉSIONS NON MYÉLOMATEUSES DU SQUELETTE

1°) *La décalcification.* Nous avons déjà vu qu'en se développant chaque nodule produisait sur place une véritable décalcification locale.

Mais à ce processus s'en surajoute un autre décrit par SICARD dans le voisinage des néoplasmes osseux, l'ostéite raréfiante « paranéoplasique » qui existe non seulement dans le voisinage immédiat des nodules, mais s'étend en outre souvent fort loin réalisant une décalcification souvent disproportionnée avec le nombre et l'importance des tumeurs. Un degré de plus, et il s'agit d'un véritable.

2°) *Processus ostéo-malacique.* Les os sont friables, ramollis, se cassent et se coupent facilement en dehors des zones néoplasiques. Parfois même des niches osseuses vides de toute cellule

néoplasique ont été constatées : s'agit-il de nodules déshabités par le néoplasme ou de géodes d'ostéoporose (RISER et SOREL) ?

Ces lésions de ramollissement osseux accentué expliquent certains symptômes : le tassement et l'incurvation du rachis, les douleurs osseuses, elles expliquent aussi :

3°) *Les fractures spontanées* dont nous avons déjà vu la fréquence et qui peuvent se produire soit en zone de nodules néoplasiques soit en zone de simple décalcification.

4°) Les myélomes osseux s'accompagnent souvent : d'une *amylose particulière* sur laquelle ont insisté les travaux de ces dernières années et notamment ceux de Magnus LÉVY.

Cet auteur l'a rencontrée 37 fois sur 150 cas de myélomes diffus étudiés à ce sujet (fréquence qui selon lui ne se retrouve dans aucune autre affection).

— Il s'agit bien rarement d'une *amylose généralisée* atteignant alors le foie, la rate, les reins, entre autres organes, mais sans prédominer à leur niveau.

— Dans la règle c'est une forme bien particulière de la *maladie amyloïde* qui est observée dans le *myélome multiple* : elle siège au niveau de l'appareil locomoteur et infiltre de noyaux, de bandes, voire de tumeurs véritables.

— l'intérieur et le pourtour des articulations.

— les muscles (les cellules musculaires n'étant détruites qu'en cas d'énorme infiltration).

— Parfois même de petits noyaux multiples sont constatés dans la musculature de l'estomac, et de l'intestin, dans le tissu cellulaire sous-péritonéal.

C'est dans le sein des nodules myélomateux que l'infiltration amyloïde est la plus importante, la plus anciennement connue, HEDINGER et GLAUS, WEBER ont trouvé dans les noyaux tumoraux en voie de régression de riches dépôts amyloïdes sous forme de gros amas hyalins ou même de formations cristallines.

Ces faits semblent venir à l'appui de Magnus LÉVY selon lequel l'amylose n'étant pas d'origine locale serait formée au niveau de la moelle osseuse en telle abondance qu'elle déborde

parfois le territoire osseux et pénètre seule dans les tissus voisins où il n'y avait pas antérieurement de myélome.

D'autre part, l'hyperglobulinémie, dont on connaît actuellement le rôle dans la genèse de la maladie amyloïde (LETTERER) est le lien biologique avec le syndrome d'hyperprotidémie déjà étudiée.

A titre tout à fait exceptionnel, signalons que dans quelques cas, ont été trouvés des dépôts de substance amorphe, homogène ou fibrillaire, ne présentant pas les réactions de l'amylose. Il en était ainsi dans le cas de ZAH. De même dans notre observation, une masse rénitente, para-nucléaire, fut ponctionnée sans qu'on puisse déceler sur le frottis amorphe, par la réaction de la gomme iodée, de substance amyloïde.

B) LES LÉSIONS DE VOISINAGE

Ont déjà été signalées lors de l'étude du développement local. Nous rappellerons qu'il peut s'agir :

— de *phénomènes de compression* surtout nerveuse : nerfs craniens ; racines rachidiennes, parfois moelle épinière.

— *d'infiltration par contiguité* ayant pu atteindre la plèvre pleurésie hémorragique dans le cas de BERTRAND, SOUPAULT, GUTMAN, le médiastin et le péricarde (cas de DUVERNOIS, de FOULON), le cerveau, etc...

C) LES ALTÉRATIONS VISCÉRALES ET GANGLIONNAIRES

Doivent être étudiées maintenant :

1°) *L'atteinte ganglionnaire* à distance du squelette a été parfois observée sous forme d'adénopathie cervicale et inguinale (cas de SABRAZÉS), lombo-aortique (cas de DEVIC et BERIEL), cervicale (cas de PALLASSE, cas de MASSON et WOLF), ou atteignant de nombreux territoires (cas de P. FOULON).

2°) *Les atteintes viscérales* très inconstantes n'en sont pas moins signalées dans un certain nombre de cas. C'est ainsi que des nodosités de type myélomateux ont pu être observées :

— Au niveau du foie et du rein (LUBARSCH, STERNBERG).

De l'ovaire, de la rate (NORRIS, un cas de DEVÉ rapporté par DUVERNOIS).

— Des amygdales, des amas lymphoïdes de l'intestin, etc...

Les formations viscérales ont été diversement interprétées :

— selon certains, dont Magnus LÉVY, elles représentent des métastases vraies,

— cette conception est violemment critiquée par NAEGELI et d'autres auteurs, à l'avis desquels il nous semble logique de nous ranger. Selon eux, les infiltrats (particulièrement ceux du foie et de la rate) représentent, à cause de la grande anémie habituelle, une métaplasie myéloïde purement compensatrice (dans les cas de NORRIS, de DEVÉ, une grande quantité de normoblastes fut trouvée au niveau des amas nodulaires spléniques) une formation autochtone.

Les altérations rénales méritent une mention spéciale.

Selon PERLA et HUTNER seraient fréquemment rencontrées les trois lésions suivantes qui sont parfois associées :

— néphrite,

— artério-sclérose rénale (il s'agit de malades âgés),

— dépôts calcaires (on les retrouve fréquemment au niveau des divers organes).

Selon Magnus LÉVY, même dans les cas de grande protéinurie, les lésions rénales et les troubles fonctionnels de cet organe ne sont nullement nécessaires. EHRICH a décrit une altération rénale particulière, différente et des néphroses et des néphrites, liée à une oblitération des canaux urinifères par des cylindres formés de protéine de Bence Jones entraînant en amont d'eux une atrophie hydronéphrotique bien spéciale.

CHAPITRE VIII

NATURE ET PLACE NOSOLOGIQUE

Au terme de cette étude anatomo-clinique, restent à préciser dans un dernier chapitre :

- la nature propre de la maladie de Kahler,
- sa position nosologique,
 - par rapport à diverses affection du tissu hématopoïétique médullaire,
 - par rapport aux sarcomes d'Ewing,
 - par rapport à diverses tumeurs, d'allure clinique souvent différente, décrites aussi sous le nom de « myélomes ».

I. — Nature de la maladie de Kahler

Certes, au niveau de l'appareil hématopoïétique, il est bien difficile de séparer les processus néoplasiques de ceux que l'on nomme hyperplasiques.

Comme l'a fait observer MENETRIER « devant la pénétration, dans ces cas, des éléments cellulaires dans les vaisseaux et leur diffusion, dans l'organisme, on ne peut parler de malignité ».

La *nature néoplasique* des myélomes multiples nous paraît cependant reposer sur un certain nombre de preuves.

— ils résultent de la prolifération d'un seul élément à l'exclusion de tous les autres et présentent donc de ce fait, générale-

ment, une structure unicellulaire (ce caractère n'a, nous l'avons vu, rien d'absolu).

— chaque nodule a des caractères évolutifs locaux indiscutablement malins, il détruit l'os et se substitue à lui.

— certains caractères cytologiques évoquent souvent le néoplasme (karyokineses abondantes et anarchiques, figures de dégénérescence et d'évolution cellulaires, noyaux multiples ou bourgeonnants). Il faut y joindre, selon HYNÉCK et VARADI, l'augmentation du rapport nucléolo-nucléaire.

Les myélomes réaliseraient donc une prolifération néoplasique, nodulaire des éléments hématopoïétiques de la moelle osseuse.

Pour expliquer la multiplicité, la diffusion des foyers, deux conceptions soutenues par un nombre très inégal de partisans sont en présence.

— Pour certains (Magnus LÉVY, avec beaucoup de précautions et de réserves, semble être de ceux-ci) il y aurait un foyer tumoral unique qui en engendre de nombreux autres par métastases vraies. Les arguments invoqués en faveur de cette thèse sont plutôt d'ordre négatif.

— expansion minime à distance dans certains cas très évolués,

— manque possible de symétrie et existence de myélomes en foyer.

Plus intéressante (mais malheureusement unique) est la constatation suivante de JACKSON que rapporte Magnus LÉVY. 8 ans après un plasmocytôme des ganglions seraient apparus des nodules myélomateux multiples osseux.

— Nous nous rangeons beaucoup plus volontiers à l'avis de ceux qui font de la maladie de Kahler une *néoplasie de système*. En effet, dans la quasi généralité des cas, on note :

— l'absence de tumeur principale,

— la multiplicité, la diffusion des nodules qui semblent éclore simultanément,

— le même degré de développement de tous les foyers,

— l'extrême rareté (et la nature très probablement non mé-

tastatique) des déterminations viscérales et ganglionnaires.

Cette notion de néoplasie de système se renforce encore lorsque l'on étudie la place nosologique de la maladie de Kahler par rapport aux diverses myélomatoses.

II. — La place nosologique de la maladie de Kahler par rapport aux affections du tissu hématopoïétique médullaire

La distinction paraît certes nette lorsqu'on envisage les faits typiques et évolués. Mais il existe de nombreux faits de passage anatomiques et cliniques, quelques faits expérimentaux qui semblent interdire une opposition absolue.

a) Les leucémies s'en distinguent certes très nettement par les modifications qualitatives et quantitatives du sang circulant qui n'ont pour ainsi dire jamais nettement été observées dans le myélome (NAEGELI fait rentrer dans le cadre des leucémies ou des myéloses les cas de STERNBERG, de GLUZINSKI et REICHENSTEIN). Il en est de même des *états subleucémiques* et même des *myélomatoses aleucémiques* (splénomégalie sans myélémie) bien que ces diverses affections puissent s'accompagner de symptômes osseux (décalcification et même destruction osseuse (HAENISCH et QUERNER).

En effet, selon la classification de MENETRIER et AUBERTIN,

— toutes ces *myélomatoses typiques* qui sont caractérisées par l'hyperplasie diffuse de cellules différenciées appartenant à tous les types du tissu médullaire normal.

s'opposent à

— la *myélomatose atypique* ou myélomes multiples, caractérisée par la prolifération nodulaire, destructrice d'un seul élément atypique. Dans ces cas les éléments myélomateux ne passent pas dans la circulation, mais se substituent à la moelle normale, causant une diminution des éléments médullaires dans le sang périphérique (VARADI). Ce fait, comme l'indique NAEGLI sépare nettement le myélome de la leucémie.

b) *Des faits de passage*, sont cependant bien connus, qui déjà sur le seul terrain anatomo-clinique font douter de l'opposition absolue.

— les leucémies peuvent donner des signes de destruction osseuses avec décalcification intense.

— la *myélose ostéo-malacique* (BOUCHUT et LEVRAT) — thèse de DENOYELLE — associe à un processus la raréfaction osseuse intense, réalisant le tableau typique de la grande ostéo-malacie, une hyperplasie diffuse du tissu médullaire (d'aspect non nodulaire cependant).

Les faits intermédiaires semblent d'ailleurs surtout réalisés par le *chlorôme* qui participe nettement de l'un et de l'autre.

— *cliniquement* en effet, ce sont des myélomes osseux multiples de l'enfant, à localisation crânienne élective et à évolution rapide,

— mais par son *aspect hématologique* il fait figure d'affection leucémique car si le taux des leucocytes peut aller des chiffres normaux à 30.000 globules blancs environ par m. (chiffre habituel), les modifications de la formule leucocytaire sont profondes : grosse prédominance des cellules souches (80 % environ),

— *anatomiquement* sa structure est uniforme, il est constitué par la prolifération de cellules indifférenciées, c'est un « leucoblastôme » (AUBERTIN).

La couleur verte de ses lésions, quoique non caractéristique, n'a jamais, à notre connaissance, été signalée dans les myélomes multiples.

c) *Quelques faits expérimentaux*, ceux-là même qui paraissent en faveur de l'origine néoplasique des leucémies, semblent prouver aussi la parenté assez étroite de ces diverses affections d'un même système. C'est ainsi que FURTH partant d'un cas spontané de leucémie myéloïde chez une souris, a pu transmettre la maladie à des souris saines en inoculant le tissu qui renferme les myélocytes vivants (ce qui semble établir nettement la parenté de ces faits avec ceux du cancer transmissible). Dans certains cas l'inoculation produisit des tumeurs de *type myélomateux sans leucémie*.

Il semble donc logique de penser, comme le fait remarquer cet auteur, et ceci d'autant plus que les différences de morphologie cellulaire ici n'existent pas, que :

- les leucémies myéloïdes,
- les myélomatoses aleucémiques,
- les myélo-sarcomes

sont probablement chez la souris, et peut-être chez l'homme, des affections de même nature, comme permettront vraisemblablement de l'affirmer les expérimentations de l'avenir.

III. — Maladie de Kahler et sarcome d'Ewing

Entre ces deux affections l'opposition a été longtemps considérée comme absolue :

— *Cliniquement*, les tumeurs d'Ewing qui surviennent chez des sujets jeunes ayant assez souvent des antécédents nets de traumatisme, sont longtemps localisées. La radiographie montre un os irrégulièrement tacheté de zones claires, à contours relativement réguliers. Au bout d'un certain temps des métastases multiples surtout osseuses (en particulier au niveau du crâne) se produisent, plus rarement elles affectent le poumon ou d'autres viscères ; les ganglions régionaux peuvent être envahis.

Dans quelques cas cependant, des graphies très précoces ont montré de multiples foyers néoplasiques, fait assez voisin de ce qu'on voit dans les myélomes.

— *Anatomiquement*, on trouve plusieurs foyers grisâtres, très vascularisés, rapidement confluent, la décalcification intense, l'ostéogénèse irritative sont habituelles.

— *Histologiquement*, la tumeur est formée des plages cellulaires d'aspect syncytial à cellules serrées et noyaux un peu allongés, à mitoses fréquentes, coupées de cordons conjonctivo-vasculaires.

C'est à ce tableau schématique qu'EWING donne le nom « *d'endothéliome diffus des os* ».

Charles OBERLING a entièrement repris la question. Le mérite lui revient d'avoir précisé l'histogenèse de ces tumeurs.

d'avoir montré les faits de passage qui les unissent à l'affection qui nous occupe.

Il a prouvé que c'est parmi les *éléments du tissu réticulo-endothélial* qu'il faut chercher les cellules mères de ces tumeurs qui constitueraient des *réticulosarcomes de la moelle osseuse*, très voisins des réticulosarcomes observés au niveau des ganglions lymphatiques.

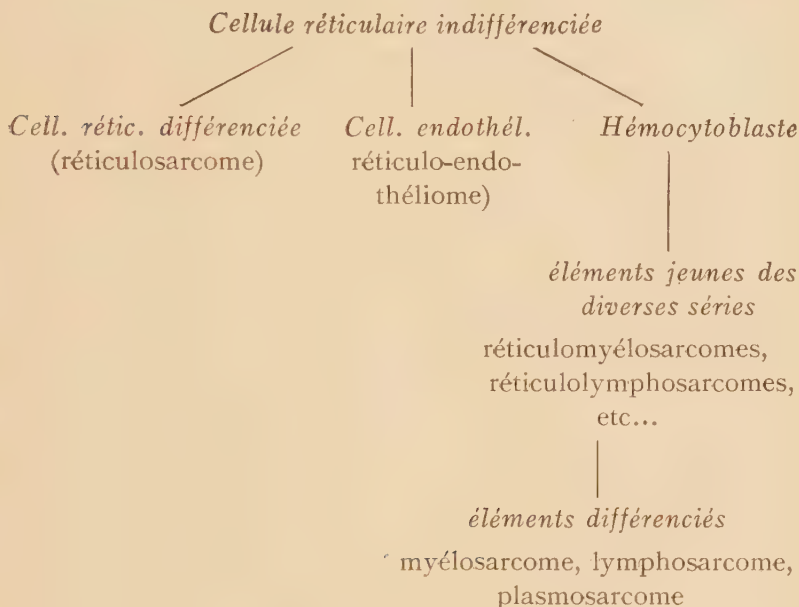
D'autre part, OBERLING a montré que ces cellules, en prolifération néoplasique sont encore capables de se différencier davantage ce qui est en rapport avec leur considérable potentiel morphogène.

« Elles peuvent, en effet, évoluer vers le type endothélial, d'autre part ce sont des cellules totipotentes au point de vue hématologique ». Et il décrit des faits anatomiques de passage avec les myélomes diffus, qu'il dénomme *réticulomyélosarcome*, *réticulolymphosarcome*, et dans lesquels histologiquement on constate à côté d'images ressemblant de très près au sarcome d'EWING, des cellules qui s'isolent les unes des autres et se rapprochent par leurs caractères, soit des éléments jeunes de la lignée hématopoïétique (cas d'OBERLING), soit d'éléments plus nettement évolués dans ce sens (cas de BEVACQUA, de ROMAN, de CERY). D'ailleurs au cours de certains myélomes osseux, des figures de prolifération partielle de type réticulo-endothélial ont été décrites (SABADINI notamment dans un cas récent, qu'il dénomme réticuloplasmosarcome, a trouvé tous les intermédiaires entre les plasmocytes et les cellules réticulaires).

Ces tumeurs si opposées classiquement et dans leurs formes typiques sont donc une seule et même variété de néoplasmes, qui diffèrent essentiellement par les phases diverses de maturation des éléments. D'ailleurs, comme l'écrit OBERLING, « l'existence de formes de transition est particulière à tous les processus prolifératifs de l'appareil hématopoïétique ».

C'est encore à cet auteur que nous emprunterons le schéma ci-dessous, qui montre les potentialités évolutives diverses des

éléments, et la parenté des processus néoplasiques qui en proviennent.



IV. — Tous les myélomes ne doivent pas entrer dans le cadre de la maladie de Kahler

L'étude des diverses observations nous a montré qu'en effet, à côté des formes véritablement malignes, à foyers osseux multiples, il y a place pour de nombreuses formes paucitumorales et même pour des variétés uniques, à comportement bénin.

Le fait est particulièrement net en ce qui concerne les plasmocytomes.

a) Certains processus d'inflammation chronique des os à plasmocytes peuvent réaliser de véritables plasmômes pseudotumoraux (tuberculose, syphilis, inflammations chroniques banales, lymphogranulomatose maligne) qui posent le problème si complexe des relations entre les tumeurs bénignes et l'inflammation chronique.

b) Des *plasmacytomes bénins* peuvent aussi s'observer.

Ils se présentent sous forme d'une tumeur unique, localisée à un seul os [observations de MARTIN, DECHAUME et LEVRAT (plasmocytôme du col fémoral), de NICOD, de LAUSANNE (plasmocytôme de la crête iliaque)].

Dans ces deux cas après ablation, la guérison se maintient depuis plusieurs années.

c) Nous avons par ailleurs longuement envisagé, du point de vue clinique et évolutif, l'aspect bien particulier que réalisent les formes *paucitumorales* des myélomes multiples des os.

Au point de vue histologique, les cellules observées dans de tels cas seraient selon certains (J.-F. MARTIN et GUICHARD), typiques, sans formes anarchiques, ni figures de malignité.

d) Nous savons, d'autre part, qu'il existe des *faits de passage* avec localisations multiples, presque d'emblée, réalisant donc un aspect très voisin de celui de la maladie de Kahler. Cependant l'évolution de tels cas est traînante, influencée notablement par la radiothérapie.

Des considérations analogues valent certainement, quoique le fait soit plus rarement signalé, pour les autres variétés histologiques de myélomes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (1)

Mme VEL..., cinquante-huit ans, entre à la clinique de l'Hôtel-Dieu le 25 avril 1935 pour des douleurs lombaires.

Premier symptôme de la maladie, ces douleurs existent depuis le début de 1933, mais n'immobilisent pas la malade. En avril 1934, elles surviennent de façon aiguë, obligeant la malade à garder le lit pendant trois semaines. Un mois plus tard, nouvel épisode semblable au premier. Depuis lors, elles sont à peu près continuelles. Diffuses, elles siègent dans la région dorso-lombaire et sur la paroi thoracique. Rarement elles paraissent avoir pris le caractère des algies en ceinture. Il existe, de plus, une douleur localisée au niveau des deux fosses temporales. Le deuxième symptôme a été, chez cette malade, un affaissement de la colonne dorso-lombaire avec cyphoscoliose et réduction accentuée de la taille ; la malade est devenue très voûtée.

En troisième lieu, un amaigrissement massif s'est manifesté. En un an le poids est tombé de 75 à 44 kilogrammes.

Les antécédents de cette femme n'offrent aucune particularité ; mère de deux enfants bien portants, elle avait abandonné depuis dix ans son métier de cuisinière pour vivre à la campagne, lorsque commença la maladie actuelle.

EXAMEN CLINIQUE. — On constate d'abord un amaigrissement frappant ; cette femme a perdu 31 kilogrammes en un an. Il existe une véritable fonte musculaire chez elle ; son faciès est très émacié, son teint terreux et jaunâtre.

La température n'est que très légèrement au-dessus de la normale atteignant 37°2 et 37°5 le matin, 37°5 à 37°8 le soir.

(1) Publiée à la S. M. H. de Paris, le 24 janvier 1936, par P. CARNOT, R. CACHERA et M^{lle} M. TISSIER.

Il existe une forte cypho-scoliose dorso-lombaire avec tassement vertébral important ; le rebord costal atteint à peu près le niveau des crêtes iliaques.

La cyphose est à grande courbure étendue de D₆ à L₂.

Il n'existe pas de points douloureux nets à la pression, sauf sur les apophyses épineuses entre D₆ et D₁₁ et au niveau de la partie antéro-latérale du thorax (4^e et 5^e côtes à droite ; 4^e côte à gauche).

En dehors de la colonne vertébrale, les contours ni les extrémités des os ne paraissent nulle part déformés ; il n'existe pas de trace de fracture.

L'examen complet du squelette ne révèle aucune autre anomalie.

Les poumons, le cœur sont normaux ; tension artérielle est à 14 1/2-7 (au Vaquez).

L'examen du tube digestif, du foie, de la rate, est négatif.

Le système nerveux est indemne ; il n'existe aucun signe de compression de la moelle.

Il n'y a dans l'urine ni sucre ni albumine.

RADIOGRAPHIES. — Elles montrent de très importantes lésions osseuses :

Le crâne, les côtes, les vertèbres, le bassin, la partie supérieure de l'humérus et du fémur sont parsemés de très nombreuses images arrondies de destruction osseuse. Celles-ci régulières, cycliques, à contours nets, sont de taille variable, depuis l'image punctiforme jusqu'à la perte de substance de 2 centimètres de diamètre. Certaines érodent la table interne, parfois la table externe de l'os. Au niveau d'une côte, un aspect boursoufflé, déformant le contour de l'os, est parfois réalisé.

Il n'existe pas de réaction ostéoblastique mais uniquement des lésions destructives, et aussi une décalcification globale des os. Les corps vertébraux, notamment, sont transparents, réduits au schéma linéaires de certains de leurs contours. Il existe un effondrement de plusieurs vertèbres dorsales ; la 8^e présente une vaste érosion qui, vue de profil, entame profondément la paroi antérieure du corps vertébral.

Le bassin est parmi les os les plus touchés ; les ailes iliaques, notamment, sont réduites à l'aspect d'une véritable dentelle par d'innombrables cavités confluentes. Ici encore le contour externe de l'os est parfois soulevé par une fracture incomplète de la branche gauche du pubis.

Dans l'ensemble, le squelette est donc criblé d'innombrables cavités osseuses arrondies, disséminées à profusion. Le bassin, les

côtes, le crâne, sont surtout atteints, ainsi que la racine des membres.

Par contre, toute lésion fait défaut au-dessous du coude et du genou ; les os de l'avant-bras, de la main, de la jambe et du pied sont intégralement respectés.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen du sang : G. R. : 3.040.000. — G. B. : 6.000. — Formule leucocytaire normale.

Métabolisme basal : 23 p. 100.

Azotémie : 0 gr. 42.

Chlore globulaire : 1 gr. 70.

Phosphatase (méthode de Kay) par centimètre cube de plasma : 0,19.

Calcémie : 101 milligrammes.

Bilan calcique (Technique de LANGERON, PAGET et CORDONNIER).
Après trois jours préliminaires de régime comportant 1 litre de thé sucré, l'épreuve a été poursuivie pendant trois autres jours ; on a prélevé chaque jour un échantillon des aliments pour y doser le calcium.

Total des ingesta	3 gr. 86
Total des excréta	2 gr. 27
	1 gr. 59

soit un bilan calcique positif de 0 gr. 53 de Ca par jour.

Examen du cristallin à la lampe à fente ; quelques opacités surtout postérieures paraissant banales à l'âge de la maladie.

Recherche de l'albumose dans l'urine, négative.

Biopsie et ponction sternale le 7 juin 1935. On pratique une biopsie sur l'acromion gauche. Les coupes du fragment prélevé montrent surtout une réaction myéloïde intense à prédominance myélocytaire (il est probable que la biopsie n'a pas porté sur un myélome).

Quelques semaines plus tard, une ponction du sternum est effectuée.

Les frottis de substance médullaire, colorés au May-Grunwaldgiemsa montrent une accumulation de cellules remarquables par l'identité

de leur aspect. Elles sont isolées le plus souvent et séparées les unes des autres par des globules rouges, plus rarement réunies en placards.

Ces cellules sont volumineuses ; leurs dimensions varient de 15 à 40 μ . environ : elles sont de forme sphérique ou légèrement ovoïde et présentent un noyau relativement volumineux, arrondi. Leur protoplasme assez abondant est uniformément coloré en bleu clair, il et renferme aucune granulation et est nettement limité à sa périphérie.

Le noyau bien coloré, de structure homogène, est constitué par un réseau chromatinien dense avec quelques grains chromatinien ; il est rarement nucléolé.

Bon nombre de ces éléments sont plus volumineux et présentent deux ou trois noyaux disposés irrégulièrement dans la cellule. Ces noyaux présentent une structure analogue à ceux des éléments mononucléés, mais ils sont plus petits, plus denses et plus vivement colorés.

Les cariokinèses y sont exceptionnelles.

Les globules rouges qui se glissent entre ces volumineuses cellules ont un aspect normal. Nous n'avons pu déceler sur ce frottis aucun élément de la moelle osseuse normale.

TRAITEMENT RADIOTHÉRAPIQUE

Il a été commencé dès le 18 juin dans le service de curiethérapie de M. le Professeur HARTMANN, à l'Hôtel-Dieu, sous la direction de M. LÉVY-LEBHAR.

Les rayons X, à raison de 1.000 R. par séance, appliqués successivement sur les différentes régions les plus atteintes (région sterno-claviculaire, iliaque, crânienne, etc...) furent d'abord utilisés quotidiennement du 18 au 21 juin.

Bientôt l'extrême fatigue de la malade obligea à espacer les séances. Celles-ci furent poursuivies de façon intermittente en juillet et en août. Suspendues pendant un mois et demi, elles furent reprises à la fin du mois de septembre et au début d'octobre. Vingt-deux séances au total de 1.000 R. chacune furent faites en cinq mois.

EVOLUTION. — Elle ne parut guère modifiée par le traitement radiothérapique.

Sans doute l'amaigrissement s'est-il montré légèrement ralenti ; pendant un an, notre malade avait régulièrement perdu 3 kilo-

grammes par mois. Durant les quatre premières semaines de son séjour à l'hôpital, avant tout traitement, elle avait perdu 4 kilogrammes, passant de 44 kgr. 100 le 30 avril à 40 kgr. 200 le 27 mai.

Or, la radiothérapie commencée, l'amaigrissement ne fut plus que de 2 kgr. 300 en trois mois (38 kgr. 400 le 29 juin, 34 kgr. 400 le 23 septembre, mais la chute du poids moins rapide ne fut cependant jamais enrayée.

Les signes fonctionnels ne furent nullement atténués par les rayons X ; au contraire, les douleurs osseuses se montraient plus violentes après chaque séance d'irradiation.

Les radiographies, pratiquées en série de mois en mois, montrèrent une aggravation constante des lésions.

Cependant, on peut souligner le fait qu'il ne s'est agi que d'une accentuation modérée ; en six mois, radiologiquement, les lésions se modifièrent peu. L'analyse attentive des clichés ne montre guère l'apparition de nouvelles géodes, mais seulement l'extension, d'ailleurs discrète, de celles qui existaient dès le premier examen.

La formule sanguine s'altéra de plus en plus.

	21 juin	20 juillet	14 sept.	10 octobre
Globules rouges ..	3.760.000	3.280.000	2.038.000	1.280.000
Globules blancs. ..	4.880	2.400	2.700	2.360
Polys. neutros ...	63,7	49,2	61	58,7
Polys. éosinos	2,5	0	4	0
	66,2	49,2	65	58,7
Lymphos	5,9	3,8	3	12,3
Moyens monos ...	25,2	43,8	31	23,9
Monocytes	2,7	3,2	1	5,1
	33,8	50,8	35	41,3

La mort survint le 21 octobre 1935, causée par une broncho-pneumonie aiguë, avec fièvre élevée, qui se termina en quatre jours après un coma de quelques heures.

AUTOPSIE. — Côtes amincies par places, boursoufflées de nodosités à d'autres, se laissant couper facilement aux ciseaux.

Aucune métastase néoplasique viscérale.

Poumon droit : gros foyer d'hépatisation prenant les deux tiers du poumon, respectant seuls le sommet et la base.

Poumon gauche : splénisation de tout le lobe inférieur.

Cœur : cavités normales, aortite, plaques d'athérome étendues sur l'aorte ascendante.

Foie : 1.100 grammes, normal à la coupe. Rate : 100 grammes, petite, aspect normal. Les coupes histologiques du foie et de la rate n'y ont montré la présence d'aucun élément cellulaire atypique.

Reins : normaux, ainsi que les surrénales.

Tube digestif indemne : absence de toute lésion de l'œsophage au rectum. Pancréas, utérus et ovaires normaux. Cerveau et méninges normaux.

Thyroïde et parathyroïdes : indemnes.

Squelette : les côtes sont criblées de cavités perforant la surface de l'os. En décollant les aponévroses, on arrache le périoste et la substance médullaire apparaît adhérente aux tissus fibreux, formant des collections fluctuantes.

On remarque de nombreuses soufflures de l'os donnant un aspect moniliforme à certaines côtes.

Sternum : la cavité médullaire est extrêmement distendue, la lame osseuse corticale, très amincie, présente de nombreuses perforations.

Les corps vertébraux sont réduits à une mince paroi osseuse limitant une cavité pleine de bouillie diffuente. On les effondre facilement au bistouri. Plusieurs sont tassés (région lombaire notamment).

Au niveau de la voûte crânienne, les tables externe et interne sont lisses sans boursofflures. Quelques orifices arrondis perforent la surface. Par transparence, on voit de très nombreuses cavités claires.

Des coupes histologiques ont été pratiquées sur les tumeurs médullaires du sternum et des côtes. Elles montrent une nappe cellulaire d'aspect uniforme, une « culture pure » d'éléments volumineux. Ces cellules, de forme plus ou moins polyédrique, ont un protoplasma assez abondant, légèrement basophile, sans granulation. Le noyau, relativement volumineux, assez vivement coloré, de forme arrondie, quelquefois ovale, occupe souvent une position excentrique. On y distingue nettement une fine membrane nucléaire à la face interne de laquelle se trouvent quelques grains chromatiniens, pendant que le centre est occupé par un ou deux grains de chromatine.

D'autres fois, au contraire, le noyau a une structure plus homogène et présente un réseau chromatinien dense, vivement coloré, il est alors de dimensions plus réduites.

Parmi ces éléments cellulaires, quelques-uns se distinguent par leurs grandes dimensions et l'aspect de leur noyau : ou bien ces cellules ont deux ou plusieurs noyaux, réalisant de véritables plasmodes à noyaux irrégulièrement disposés dans la cellule, ou bien leur noyau est volumineux, monstrueux ; mais dans tous les cas, leur aspect est très différent de celui des mégacaryocytes.

Entre ces éléments, on ne peut mettre en évidence la présence d'un réticulum ; on n'aperçoit que quelques rares vaisseaux capillaires à mince paroi endothéliale, dont la rupture a permis, en certains endroits de la coupe, une abondante infiltration de globules rouges.

OBSERVATION II (1)

Il s'agit d'un homme de cinquante-neuf ans, adressé le 19 octobre 1936 par le Docteur FARDET, de Boulogne, chez lequel a pu être porté cliniquement, avant tout examen radiologique ou chimique, le diagnostic de myélomes multiples en raison des signes suivants : douleurs rhumatoïdes diffuses et sternalgie accompagnées d'albuminurie, d'une tuméfaction osseuse de la clavicule, d'une fracture cervicale spontanée, d'une altération profonde de l'état général.

L'albuminurie est le symptôme qui avait retenu l'attention des médecins pendant les six mois qui ont précédé l'hospitalisation de notre malade. Elle a été abondante : 7 gr. 50 par litre à la date du 22 juin 1936. Elle ne s'est pas accompagnée d'hypertension, mais de rétention azotée modérée : 0 gr. 75 avec constante d'Ambard à 0,12 (26 juin).

Le traitement qui a paru le plus actif fut une cure de St-Nectaire, qui a ramené le taux de l'albumine en trois semaines à 3 gr. 40, puis à 3 grammes, puis à 1 gr. 80 et celui de l'azotémie à 0 gr. 27.

Les *algies rhumatoïdes* étaient contemporaines de l'albuminurie, mais elles n'ont pris une intensité marquée que dans les trois dernières semaines précédant l'hospitalisation. Elles consistaient en une sternalgie angoissante avec insomnie, sans lésion cardio-vasculaire sous-jacente, et en des douleurs articulaires, diffuses, variables.

(1) Publiée à la S. M. H., le 29 janvier 1937, par P. CARNOT, H. BÉNARD, J. CAROLI et KAYSER.

Le 10 septembre se produisit inopinément un brusque craquement sous-occipital entraînant une rigidité absolue de la nuque et d'affreuses douleurs à chaque mouvement. Nous avons vu ce malade craignant le moindre heurt et devant recourir à deux aides pour le plus petit changement de position. Il nous a semblé probable qu'une fracture spontanée avait affecté le rachis cervical.

Au palper des os, nous n'avons reconnu qu'une seule anomalie, une tuméfaction en masse de l'extrémité interne de la clavicule droite se prologeant sous l'articulation sterno-claviculaire du même côté par une tuméfaction surtout visible à jour frisant large comme une petite paume de main et rénitente, assez semblable à un abcès ossifluent.

L'insomnie totale, remontant à huit jours, les douleurs intolérables, une dysphagie et une salivation non expliquées, rendaient compte d'un très mauvais état général. La température, du matin au soir, oscillait de 37° à 39°.

Notre diagnostic clinique a été confirmé par la radiographie, l'examen chimique des urines et la ponction sternale.

a) *Les lésions radiologiques* intéressent les deux humérus, les deux clavicules et le rachis. On voit, au niveau des deux humérus, deux petites lacunes symétriques typiques : pertes de substance semblables, de diamètre réduit, de transparence parfaite, de contour bien dessiné, en l'absence de toute décalcification ou remaniement structural de l'os environnant. Sur les clavicules, au contraire, surtout à gauche, les lacunes confluentes forment une image non caractéristique : aréolaire, irrégulière, avec un aspect boursoufflé de l'os. Le rachis est lui aussi très altéré : lésions diffuses de D₆ à D₉. En D₄ et L₂, il y a une encoche latérale. Le cliché des premières vertèbres cervicales montre un trait de fracture intéressant la base de l'apophyse odontoïde. Nous n'avons pas pu obtenir de radiographie satisfaisante du sternum qui était pourtant atteint par le processus néoplasique.

b) *L'examen des urines* du 12 octobre 1935 (Ch. GUILLALMIN) révèle pH : 5,4 ; D : 1,019. Très faible teneur en chlorures. Les albuminoïdes équivalent à un taux de 3 gr. 80 p. 1.000, exprimés en albumine et dosés néphélométriquement après précipitation trichloracétique et refroidissement. Ces albuminoïdes présentent très fortement les caractères de thermo-solubilité et d'acéto-solubilité. Ces caractères sont étudiés dans les conditions de salinité (NaCl, 20 p. 1.000) et d'acidité ionique (pH 4,5) pour lesquelles la précipitation

totale et irréversible a lieu habituellement sous l'action de la chaleur et répondent à ceux de la protéine de B. J.

Une petite fraction de ces albuminoïdes reste précipitée soit après l'action de la chaleur, soit après celle de l'acide. Le sédiment, outre des cristaux d'acide urique, contient de rares cylindres hyalins.

c) *La ponction sternale*, pratiquée par notre ami MALLARMÉ, a montré, comme dans l'observation de P. CARNOT, R. CACHERA et M. TISSIER, qu'il s'agissait d'un *plasmocytome*.

LES TROUBLES DE L'ÉQUILIBRE PROTIDIQUE DU SANG ont été très importants chez ce malade. Voici les résultats successifs des divers examens :

Dates	Protides	Sérines	Globulines	Rapp ^{ts} S.G.
Juin 1936	75	37	38	0,97
Octobre 1936	104	35,5	68,7	0,52
Septembre 1936	112	42,8	69,2	0,62
Décembre 1936	97,8	49,6	48,2	1,03
Janvier 1937	104	53,3	51,5	1,03

La fraction globulinique étudiée au moyen de solutions de $\text{SO}_4 \text{NA}_2$ de concentration variable a donné le 17 novembre 1936 :

- globuline : 69,2.
- pseudoglobuline : 43,6.
- euglobuline : 3,6.

Le Docteur KAYSER étudia chez notre malade les variations de la solubilité des protéides sériques dans $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)^2$ à diverses concentrations. Il constate ainsi que les globulines

- commencent à précipiter pour des concentrations supérieures à la normale (40 % au lieu de 30 % environ) ;
- elles précipitent d'abord très rapidement, puis plus lentement ;
- au contraire, la précipitation de la sérine est identique à celle du sujet normal.

La Protéinurie de Bence Jones passait du taux de 7 gr. 5 en juin 1936 à celui de 2 gr. en octobre 1936, chiffre qui s'est maintenu identique jusqu'en janvier 1937.

Recherches complémentaires :

- épreuve du rouge congo : normale.

- calcémie : 103 mmgr. par litre.
- phosphatase : 0,2 unité Kaye.
- absence de corps bi-réfringents dans les urines.
- lipides totaux : 2,75.
- cholestérol : 1,41.
- chlorures plasmatiques : 3,58 %.
- azotémie : 0,50 puis 0,435.
- numération globulaire et formule leucocytaire :
 - G. R. : 4.100.000.
 - G. B. : 7.600.
 - formule leucocytaire sensiblement normale.
- temps de saignement et de coagulation : normaux.

EVOLUTION. — Un double traitement est alors mis en œuvre :
— d'abord immobilisation orthopédique dans une sorte de lit plâtré construit sur les indications du docteur LANCE ;
— puis séances de radiothérapie profonde, appliquées sous la direction du docteur LÉVY-LEBARD.

L'amélioration fonctionnelle est bientôt remarquable et deux mois plus tard le malade ne souffrant plus, pouvant mobiliser sa tête et son cou, s'alimentant normalement, rentrait chez lui le 19 décembre 1936, profondément affaibli toutefois.

Les résultats anatomiques contrastaient d'ailleurs avec ce remarquable succès fonctionnel : sur de nouveaux clichés non seulement persistaient les mêmes lacunes, mais on observait de plus une décalcification diffuse, absente auparavant.

La tuméfaction de la clavicule ne s'était pas modifiée.

AU COURS DE L'ANNÉE 1937 se produisirent de nouveaux épisodes pathologiques.

— Au mois de mai, apparurent de nouvelles douleurs dans la région occipitale et au niveau de la tuméfaction claviculaire : 20 nouvelles séances de radiothérapie furent alors mises en œuvre.

Une nouvelle cure à Saint-Nectaire, durant l'été, ne modifie évidemment pas la situation. Bien au contraire, l'affaiblissement progresse.

Le malade entre à la Pitié, dans le service du professeur HARVIER, au mois de décembre. Il accuse alors :

- de violentes douleurs au niveau de la région vertébrale dorsale, irradiant en ceinture ;

— l'état général est alarmant : asthénie extrême, anémie, amaigrissement considérable (il a perdu 15 kgr. en 2 ans).

L'examen du squelette révèle : une déformation du thorax au niveau du sein gauche, une dépression et des points douloureux au niveau de la région vertébrale D₆ à D₉. Des *signes de compression médullaire* sont aisément mis en évidence :

- rotuliens et achilléens très exagérés, diffusés, polycinétiques ;
- clonus bilatéral du pied ;
- Babinski bilatéral.

Les examens biologiques montrent à ce moment :

Urines : albumine vraie : 2 gr. 52 p. 1.000 ;

A. B. J. : 1 gr. 40.

Sang : protéines : 98.

sérines : 46.

globulines : 52.

S

Rapport $\frac{S}{G} = 0,88$.

G

Etude de la fonction rénale :

Constante d'Ambard : 0,20.

Urée : 0,50 à 0,65.

Numérations globulaires :

le 29 janvier 1937 : G. R. : 2.730.000. — G. B. : 10.000.

le 26 janvier 1938 : G. R. : 1.870.000. — G. B. : 6.000.

Durant son séjour, le malade a eu quelques séances de télé-radiothérapie.

Il est parti, sur sa demande, dans le courant du mois de janvier en très mauvais état.

CONCLUSIONS

L'étude anatomoclinique et biologique de nos cas de maladie de Kähler, rapprochée des constatations signalées à la suite des diverses observations antérieures, nous semble autoriser les conclusions suivantes :

1. — Cette affection rare de sujets âgés et dont l'étiologie est entièrement inconnue, réalise *généralement un tableau clinique complexe*, fait de douleurs variables et persistantes, de tuméfactions osseuses, de fractures spontanées qui, pour être souvent assez évocateur, ne lui est pas particulier.

Les formes cliniques en sont multiples. Les variétés paucitumorales sont très différentes au point de vue clinique et évolutif du tableau typique : elles réalisent essentiellement une symptomatologie tumorale avec signes de compression surtout nerveuse. Bien qu'il existe, dans ces cas, quelques foyers osseux, il ne s'agit pas là d'une affection diffuse ; des faits de passage semblent exister cependant.

2. — *La Radiologie* permet le plus souvent le diagnostic mais ne peut toujours permettre d'éliminer de façon certaine diverses affections dont l'ostéite fibrokystique et surtout les métastases osseuses multiples à type destructif de cancers viscéraux.

3. — *A la biopsie*, sujette à erreurs, il faut préférer la *ponction sternale* qui, par étude du myélogramme, a permis dans nos cas le diagnostic de la maladie et l'identification de sa variété histologique.

4. — A l'inconstante protéinurie de Bence Jones, de grande valeur cependant, il semble qu'il faille actuellement ajouter certaines modifications biologiques des humeurs parmi lesquelles l'hyperprotidémie (constituée essentiellement par une élévation du taux de la globuline) nous paraît la plus importante et probablement celle qui détermine la plupart des autres.

5. — Il semble actuellement impossible d'établir des rapports certains entre la protéinurie de Bence Jones et l'hyperglobulinémie. Ces modifications biologiques paraissent cependant avoir leur origine (commune avec celle des diverses protéines du sang), dans la *moelle osseuse*.

6. — Les nodules myélomateux multiples ont une localisation osseuse exclusive, l'existence de lésions viscérales ne nous semblant nullement démontrée. Parmi les lésions qui leur sont fréquemment associées, le ramollissement osseux intense et l'*amylose périarticulaire* (en rapport probable avec l'hyperglobulinémie) sont les plus importants.

7. — *Au point de vue histologique*, à côté des formes pures, résultant de la prolifération d'un seul élément de la moelle osseuse normale (les plasmocytômes semblent les plus fréquentes) il faut beaucoup insister sur la fréquence de formes mixtes à cytologie bariolée, de formes à cellules de type franchement néoplasique.

8. — La maladie de Kahler nous paraît représenter le *sarcome du tissu myéloïde osseux* : la diffusion d'emblée, la multiplicité, la symétrie habituelle de ses foyers ne peut, à notre sens, s'expliquer par un processus métastatique à partir d'un foyer initial unique.

9. — Si sa position est clairement définie par rapport aux diverses myélomatoses, et aux réticulo-sarcomes d'Ewing, l'existence de faits de passage, cliniques, expérimentaux et sur-

tout anatomiques, interdit de façon radicale toute opposition absolue.

10. — Les myélomes osseux multiples et diffus d'emblée, nous paraissent seuls mériter le nom de Maladie de Kahler dont on doit, selon nous, exclure les faits de myélome localisé à tumeur unique ; la transition nous paraissant marquée par les cas où le processus affecte successivement, et dans un laps de temps plus ou moins long, divers territoires osseux.

VU : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

VU : *Le Président de la Thèse,*
P. CARNOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.



BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI et FOULON. — Un type nouveau de tumeurs osseuses multiples. *Soc. Anat. Paris*, 11 avril 1929 ; *Annales d'Anat. pathol.*, 1929, p. 426.
- AUBERTIN. — Le Chlorome. *Monde Médical*, 1929, p. 33.
- AUBERTIN. — Article sur les myélomes. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, t. X.
- BALAN et BALIF. — Considérations sur le myélome. *Annales d'Anat. pathol.*, 1932, p. 872.
- BERTRAND, SOUPAULT et GUTMANN. — Une observation de myélocytomes multiples. *Annales d'Anat. pathol.*, fév. 1927, pp. 167-173.
- BOIDIN, DARBOIS, THÉVENARD et DAVOIGNEAU. — Myélomes osseux multiples. *Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 21 mai 1926, p. 807.
- BONNEFOY. — Contribution à l'étude des tumeurs primitives multiples des os. *Thèse*, Lyon, 1913-14.
- BOUCHUT, LEVRAT-GUICHARD. — Myélose ostéomalacique avec subleucémie terminale. *Lyon Médical*, 18 mars 1934.
- BOULON. — Un cas de myélosarcomes. *B. Ass. fr. pour étude cancer*, 23 janvier 1934, p. 131.
- BUSSER et LICHTENBERGER. — Plasmocytosarcome vertébral. *Annales d'Anat. pathol.*, 1933, p. 202.
- CABOT. — *New England Journ. Méd.*, 19 mars 1936.
- CAMPLANI. — Contribution à la connaissance radiologique des altérations squelettiques des myélomes à type plasmocytaire. *Radiologia medica*, vol. XVIII, n° 4, pp. 434-450.

- CARNOT (P.). — Leçon clinique sur « Métastases osseuses néoplasiques ». In *Clinique Médicale Hôtel-Dieu*, 2^e série.
- CARNOT (P.), CACHERA (R.) et Mlle TISSIER. — *B. M. S. M. H.*, 3 février 1936.
- CARNOT (P.), BÉNARD (H.), CAROLI (J.) et KAYSER. — *B. M. S. M. H.*, 12 février 1937.
- CASE. — Multiple myeloma of plasmacell type. *Clifton Med. Bull.*, janv. 1929.
- CAYLOR et NICKEL. — *Ann. of Surgery*, juin 1933, pp. 823-827.
- COLEY. — Myélome multiple. *Annals of Surgery*, vol. XCIII, n^o 1, 1931, pp. 77-89, 4 fig.
- DECHAUME. — Thèse de doctorat en pharmacie. *Lyon*, 1903.
- DELBET et HENENSCHMIDT. — Deux tumeurs de la moelle des os et leur radiosensibilité. *Bull. As. fr. p. étude du Cancer*, 1925, p. 510.
- DELPY et AURIAT. — Syndrome de la queue de cheval en relation avec un myélome. *Maroc Médical*, 1929, p. 466.
- DENOYEL. — Thèse, *Lyon*, 1934.
- DEVIC et BERIEL. — A propos d'un cas de tumeurs multiples des os. *Revue de Chir.*, 1906, p. 459.
- DU CAMP, JAUBON, GOUDARD et GUIBERT. — Sarcome myélo-érythroblastique à localisations multiples. *Soc. des Sc. méd. et biol. Montpellier*, archives, juin 1928, pp. 294-298.
- DUVERNOIS. — Contribution à l'étude du sarcome myéloïde. *Thèse*, Paris, 1932.
- FERRATA. — Le Emopathie. Vol. II, 1936, art. de FIESCHI.
- FERRATA et STORTI. — Ueber die diagnose des multiples myelomes nur mit Hilfe der Sternalpunktat. *Münch. Mediz. Wochenschr.*, 1937, n^o 10.
- FOULON (P.). — Un cas de myélo-sarcome. *Bull. Soc. franç. Etude Cancer*, 23, 131, 1934.
- GENNES (DE), ALLAINÉ (D') et GALLY. *B. M. S. M. H.*, 24 janv. 1936.

GÉRY (L.). — De la métaplasie, à propos d'un cas de sarcome réticulaire de la moelle osseuse à évolutions multiples. *Bull. Soc. franç. Etude Cancer*, 16 décembre 1935.

GESCHICKTER. — Myélome multiple à tumeur unique. *Annals of Surgery*, vol. XCII, n° 3, sept. 1930, p. 425.

GESCHICKTER et COPELAND. — Myélomes multiples. *Archiv. of Surgery*, vol. XVI, n° 4, avril 1928, pp. 807-864.

GROSS (W.). — *Deutsch. Arch. für Klin. Méd.*, n° 5, 15 mai 1935.

HARVEN (DE), MURDOCH et CAHEN. — Plasmocytome multiple des os. *Bull. As. fr. Etude Cancer*, 1927, p. 287.

HERSCHER et THÉVENARD. — Un cas de myélome osseux multiple : Sarcome myéloïde. *Annales d'Anat. pathol.*, mai 1924, I. p. 325.

HOUDARD et MOUCHET. — *Presse Médicale*, 14 novembre 1936.

HUET. — Contribution à l'étude des tumeurs des os. *Thèse*, Paris, 1923.

HUGUENIN (R.), TRUBAUT et MILLIOT. — *B. Ass. fr. Cancer*, mars 1936.

HUGUENIN, VERMES et DENNIEL. — Réticulosarcome cliniquement guéri. Syndrome clinique imprécis révélateur d'un envahissement rapide et massif des reins et du pancréas sous forme de myélosarcome. *Bull. As. fr. Etude Cancer*, n° 1, janvier 1933, t. XXII, p. 65.

JEANNENEY et MATHEY-CORNAT. — Sur un cas de tumeurs osseuses multiples (myéloplasmocytome). *Journal méd. Bordeaux*, n° 20, juillet 1930, p. 583.

JORES. — Contribution au diagnostic des myélomes multiples et de l'ostéite fibreuse généralisée. *Klinische Wochens.*, X, n° 51, 19 décembre 1391, pp. 2.352-2.354.

JOSAM. — Anémie cryptogénétique et myélome. *Deutsch. Méd. Woch.*, 27 décembre 1935.

LANGERON (Joseph-F.), MARTIN et GUICHARD (A.). — Considérations sur le myélome multiple des os. A propos d'un cas personnel. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 25 avril, 1933 ; *Lyon Médical*, 1933.

LIFSCHITZ. — Diagnostic radiographique des tumeurs des os.
Thèse de Paris, 1925.

MACH (R.-S.) et E. — Myélomes simulant métastases néoplasiques des os. *B. M. S. M. H.*, 10 mai 1935.

MAGNUS-LÉVY. — *In Deutsch. Mediz. Wochensch.*, 17, 18, 1931.
In Zeitsch für Klinische Medizin. :

— 116 Band., p. 510, 1931.

— 119 Band., p. 307, 1932.

— 120 Band., p. 313, 1932.

— 121 Band., p. 1, 1932.

— 121 Band., p. 533, 1932.

— 126 Band., août 1933.

MALLARMÉ (J.). — Etude du myélogramme normal et pathologique. *Thèse*, Paris, 1937.

MARCHAL (G.). MALLET, SOULIÉ, ALBOT. — Métastases néoplasiques simulant myélomes. *B. M. S. M. H.*, 15 févr. 1935.

MARTIN (J.-F.) et COLRAT. — Le plasmocytome. *Bull. As. fr. Etude de Cancer*, 1920, p. 312.

MARTIN (J.-F.), DECHAUME et BOURRAT. — A propos d'un cas de maladie de Kahler. Considérations sur les myélomes osseux multiples. *Bull. As. fr. Etude du Cancer*, 1925.

MARTIN (J.-F.), DECHAUME et LEVRAT. — Plasmocytome du col fémoral. *Bull. As. fr. Etude Cancer*, 1928, p. 537.

MARTIN (J.-F.) et GUICHARD (A.). — Les myélosarcomes. *Questions médicales d'Actualité*, février 1934, Doin, édit.

MASSON. — Traité des tumeurs. Diagnostic de labor. *Traité de Méd. de Sergent*.

MASSON et WOLF. — Contribution à l'étude des sarcomes plasmocytaires. *Bull. As. fr. Etude Cancer*, 1920, pp. 331-344.

MATHIEY-CORNAT. — Radio dans myélomes. *B. M. S. Radiol. Médicale France*, novembre 1930.

MÉNÉTRIÉR. — Nouveau traité de Méd. P. CARNOT et LEREBoullet. *Le Cancer*, 1927, II, p. 997.

MERCIER (*Thèse de Mlle*), Lausanne, 1930 : Contribution à l'étude des sarcomes plasmocytaires.

- MORICHEAU-BAUCHANT. — Myél. colonne vertébrale. *B. M. S. M. H.*, 140 et 27.
- NAEGELI. — *Blut krankheiten und Blut diagnostik*, 1931, 5^e éd., p. 550.
- NOBÉCOURT. — Tumeurs cancéreuses multiples des os du crâne. Myélocytomes et myélosarcomes. *Clinique méd. des Enfants* (*Affection du sang*, VIII).
- NOYE-JOSSERAND et TAVERNIER. — Tumeurs malignes des os, 1927.
- OBERLING. — Réticulosarcomes et réticuloendothéliomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing). *Bull. As. fr. Etude Cancer*, 1928, p. 259.
- OBERLING et RAILEANU. — Nouvelles recherches sur les réticulosarcomes de la moelle osseuse. *Bull. As. fr. Etude Cancer*, 1932, p. 332.
- PALLASSE, REGARD et CADE. — Myélomes multiples. *Lyon Méd.*, 24 fév. 1929, p. 217.
- PERLA et HUTNER. — Nephrosis in multiple myeloma. *Americ. Journal of Pathology*, 1930, 6, p. 285.
- RISER et SOREL. — Plasmocytome intracranien avec paralysies unilatérales multiples. *Annales de Méd. Paris*, t. XXVI, n° 4, nov. 1929, p. 385.
- ROHR. — Tumorzellen im Sternalpunktat. *Deutsch. Archiv. für Klin. Méd.*, 179 band., 1, 1936.
- ROUSSY. — Le Cancer. Nouveau traité de médecine Roger, Widal et Teissier, 1929.
- ROUX-BERGER (J.-L.). — D. des tumeurs des os. *Mém. Ac. Nat. Chirurgie*, 4 mars 1936.
- SABADINI, MONTPELLIER et CHECHAN. — *Presse Médicale*, mars 1936, p. 526.
- SABRAZES, JEANNENEY et MATHEY-CORNAT. — *Les tumeurs des os*, 1932.
- SABRAZES, JEANNENEY et MATHEY-CORNAT. — Myéloplasmocytome à évolution lente. Foyers généralisés osseux et ganglionnaires. *Bull. Ass. fr. Etude Cancer*, 1931, p. 78.

- SOUPAULT (R.). — *Journal Electrol. et Radiol. Paris*, sept. 1929, p. 25.
- TRAMUNTO. — Contributo allo studio dei mielomi. *Hoematologica*, 1931, vol. XII, fasc. 3.
- VARADI (STEPAN). — Contribution à la connaissance de la cytologie des myélomes. *Le Sang*, 1936.
- VIGNARD et GALLAVARDIN. — Du myélome multiple des os avec albumosurie. *Rev. de Chir.*, 1903, pp. 91-124.
- VILLATA. — Plasmocita del Cranio. *Arch. Scienze Mediche Turin*, 1928, t. LII, n° 4, p. 168.
- WALGREEN (A.). — *Virchows Arch.*, CCXXXII, 381, 1921.
- WOLF (Erick). — Albumosémie physiologique et pathologique. *Ann. de Médecine*, 1921, t. X, n° 3.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE I. — DÉFINITION — HISTORIQUE — ETIOLOGIE	13
CHAPITRE II. — ETUDE CLINIQUE	17
CHAPITRE III. — EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :	23
A) <i>Radiologie</i>	23
B) <i>Résultats du Laboratoire</i>	29
C) <i>Biopsie et ponction sternale</i>	41
CHAPITRE IV. — EVOLUTION	45
CHAPITRE V. — VARIÉTÉS CLINIQUES	47
CHAPITRE VI. — DIAGNOSTIC	53
CHAPITRE VII. — ETUDE ANATOMIQUE	61
CHAPITRE VIII. — NATURE ET PLACE NOSOLOGIQUE	77
OBSERVATIONS	85
CONCLUSIONS	97
BIBLIOGRAPHIE	101

Société Anonyme Blésoise
d'Impressions et
de Publications
6, rue Pardessus - BLQIS
